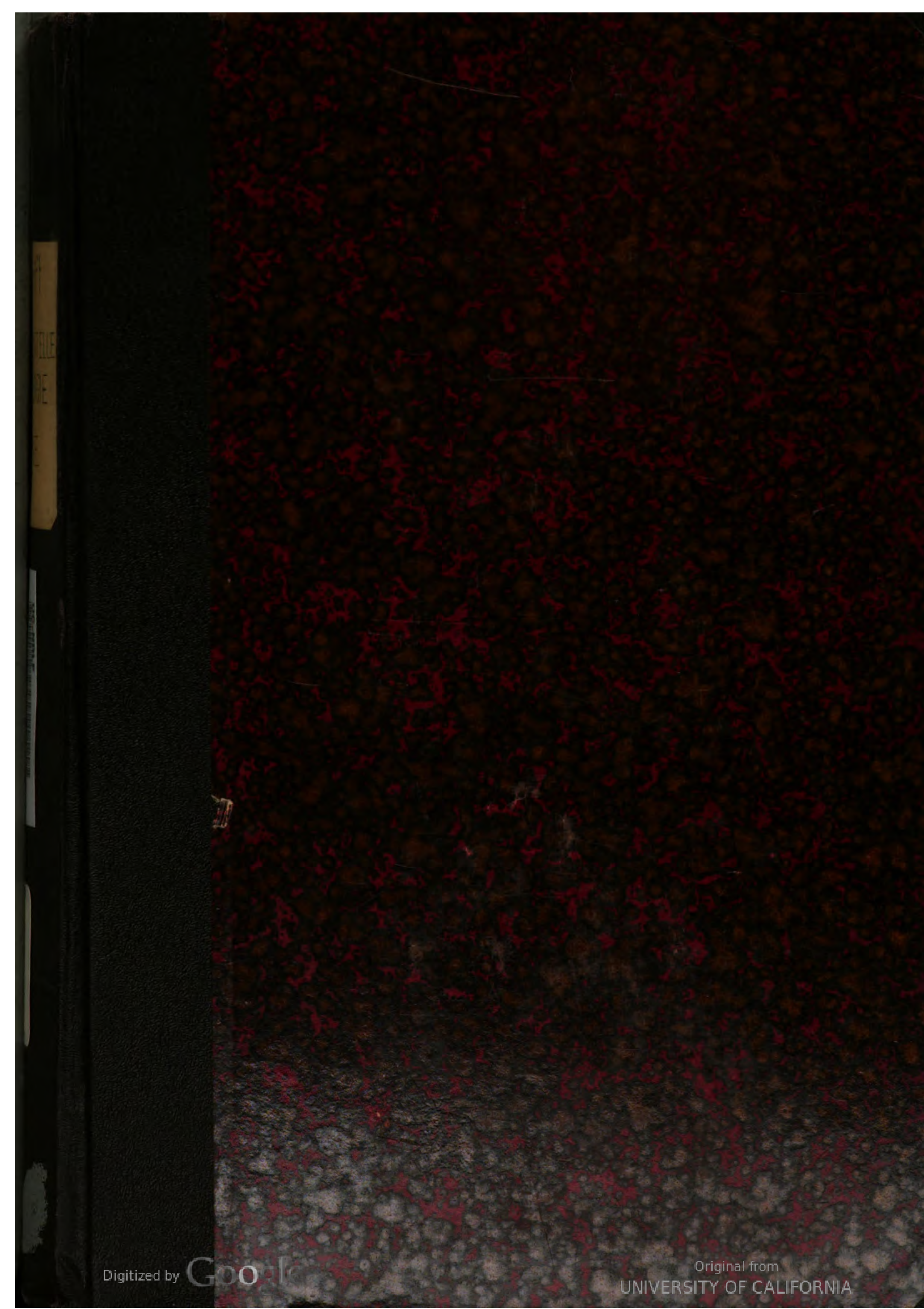
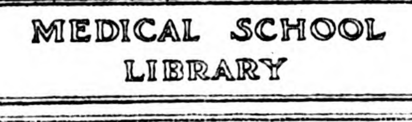
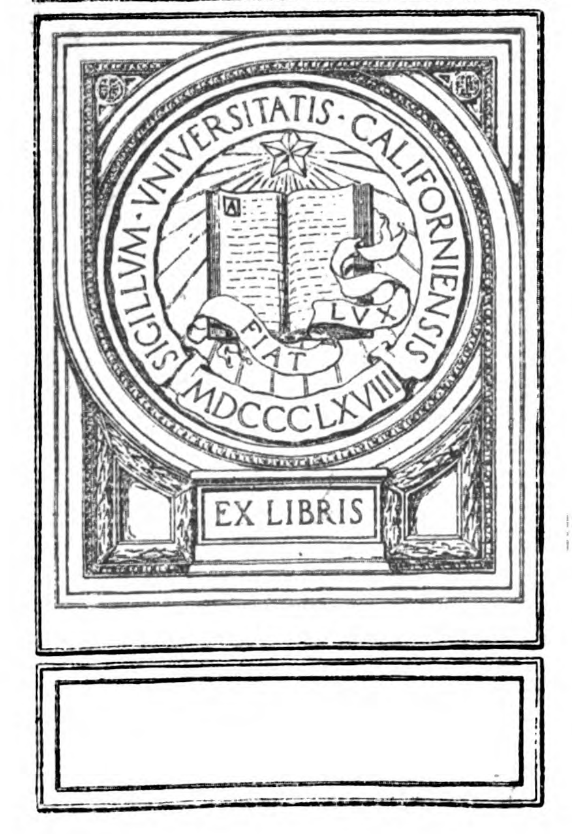



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN,)
J. POHL (BRESLAU).

ZWANZIGSTER BAND.
MIT 12 TAFELN, 2 ABBILDUNGEN UND 32 KURVEN IM TEXT.



BERLIN 1919.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.







Ludwig Brieger. †

Wenige Monate, nachdem Brieger das biblische Alter erreicht hatte, ist er einem tückischen Krebsleiden erlegen. Die Zeitschrift verliert in ihm ihren Mitbegründer und Förderer, dessen dankbar gedacht werden soll.

Vom Schauplatz der Wissenschaft ist mit Brieger ein Forscher abgetreten, dessen Name einst strahlte wie der Ehrlich's, dessen Kamerad er in Klinik und Laboratorium und auf dem Wege des Erfolges war, doch wenn Brieger's Sonne im Zenith auch nicht den Stand der Ehrlich'schen Sonne erreicht hat, so bleiben seine Verdienste um die Wissenschaft unvergessliche, weil seine Arbeiten grundlegende waren. Seine Arbeiten über die aromatischen Fäulnisprodukte des Eiweisses, die Forschungen über die Ptomaine, die über die Jahre 1885—1886 sich erstrecken, die Arbeiten über Toxalbumine sind wirkliche Fundamente, an denen die Wissenschaft nicht mehr rüttelt.

Brieger's Entwicklungsgang führte durch Klinik und Laboratorium; Nencki, Frerich, Leyden, Robert Koch sind die Namen jener Männer, deren Institute und Kliniken in Brieger einen hervorragenden Mitarbeiter fanden, doch trieb es Brieger immer wieder zur praktisch-medizinischen Betätigung, die er 1900 in einer hydrotherapeutischen Universitätsanstalt, mit deren Leitung er betraut wurde, frei entfalten konnte. Mochte manchen der zur praktisch-medizinischen Betätigung führende Entwicklungsgang Brieger's enttäuschen, ihn selbst befriedigte seine Tätigkeit, umso mehr als sie ihn auch bis in sein hohes Alter hinein nie an wissenschaftlicher Laboratoriumsarbeit hinderte, auch wenn diese späteren Arbeiten nicht mehr den Wert seiner Jugendarbeiten erreichten.

Th. Brugsch.

I.

Aus dem pharmakologischen Institut Breslau
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Pohl).

Pharmakologische Eigenschaften des Eckains und einiger Homotropine.

Von

Wilhelm Wichura.

(Hierzu Tafeln I—III.)

Die therapeutisch so wertvollen Eigenschaften des Kokains haben von jeher die Chemiker und Pharmakologen veranlasst, in dem kompliziert gebauten Molekül diejenigen Einzelteile herauszusuchen, die die lokalanästhesierende Wirkung bedingen, und diese dann durch entsprechende Umformung zu neuen Mitteln von gleichartiger Wirkungsart aufzubauen. So hat bekanntlich Filehne (Berliner klin. Wochenschr., 1887, Nr. 7) auf die hervorragende Bedeutung aufmerksam gemacht, die der Benzoylgruppe im Kokainmolekül für die lokalanästhesierende Wirkung zukommt. Wenn auch spätere Untersucher gezeigt haben, dass nicht jede Benzoylverbindung so wirkt, so war doch die Filehne'sche Feststellung der Ausgangspunkt für die Darstellung praktisch wertvoller Präparate, z. B. Orthoform, Anästhesin. Im letzten Grunde ist wohl auch die Darstellung des Novokains durch Einhorn auf obige Bewertung der Benzoylgruppe zurückzuführen.

Mitbestimmend für diese Bestrebungen war, dass Kokain immerhin noch ein recht giftiges Alkaloid ist und ein ganz gleichwertiges ungiftiges Ersatzmittel noch nicht gefunden wurde. Insbesondere die Schleimhautanästhesie ist noch immer auf das Kokain angewiesen, und gerade hier wäre ein Ersatz durch ein leistungsfähiges Präparat wünschenswert.

Da dem Institut eine Reihe neuer hierher gehöriger Alkaloide zur Verfügung gestellt worden waren, die Herr Prof. v. Braun nach gleich anzuführendem Gesichtspunkt neu dargestellt hatte, so übernahm ich ihre experimentelle Prüfung, speziell den Vergleich mit Kokain und Novokain. In bezug auf Darstellung der Alkaloide, auf ihre physikalische und chemischen Eigenschaften sei auf die Originalarbeit v. Braun's[1]) hingewiesen.

v. Braun führte im Anschluss an seine älteren Arbeiten über das Kodein auch an den Hauptalkaloiden der Tropinreihe (Atropin und Kokain) Umformungen des Moleküls derart aus, dass er die mit der Wirkung verknüpften Seitenketten (Säurereste und Benzoylgruppe) in ihrem Ort verschob (Heterotopie der Benzoylgruppe), sie inbesondere

1) J. v. Braun und E. Müller, B. B. 1918. S. 235.



vom Kohlenstoff löste und an den Stickstoff statt der Methylgruppe einfügte; es wurden also erst die sogenannten Nor-präparate und dann Derivate derselben dargestellt.

Ueber die Ergebnisse der unter Leitung von Herrn Geheimrat Pohl angestellten Untersuchung bei den wichtigsten der so gewonnenen Körper soll im folgenden berichtet werden.

I.

Vom Kokain

H
C
H_2C $CHCOOCH_3$
$N \cdot CH_3$ $CHOCOC_6H_5$
H_2C CH_2
C
H

ausgehend gelangte v. Braun über den Nor-ekgonidinester

H
C
H_2C $CHCOOC_2H_5$
NH CH
H_2C CH
C
H

zu dessen N-Benzoyloxypropylderivat:

H
C
H_2C $CHCOOC_2H_5$
N . . . . . . $CH_2CH_2CH_2OCOC_6H_5$
CH
H_2C CH
C
H

Wie aus der letzten Formel ersichtlich, unterscheidet sich dieser Körper vom Kokain hauptsächlich dadurch, dass im Kohlenstoffring eine doppelte Bindung auftritt und die Benzoylgruppe, die im Kokain γ-ständig an ein Kohlenstoffatom des Ringes geknüpft ist, auch wieder in γ-Stellung vorhanden, aber direkt am Stickstoff hängt. Der Kürze halber nannte v. Braun das neue Alkaloid

Eckain.

Es ist eine gut kristallisierende Base, die sich durch Zusatz von Salzsäure leicht mit neutraler Reaktion lösen lässt; die Löslichkeit beträgt



etwa 5 pCt. In neutraler Lösung verträgt es minutenlanges Sieden ohne Zersetzung, was dem Kokain gegenüber für die praktische Verwendung hervorgehoben sein mag.

Allgemeinwirkungen: Die Toxizität des Eckains habe ich an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden bestimmt und sehr gering gefunden. Als Beispiel führe ich folgende Versuche an.

1. Ein Meerschweinchen, 400 g schwer, erhält 5 Uhr 4 Min. 0,04 Eckain in 2 proz. Lösung subkutan und zeigt bis 5 Uhr 15 Min. keine Erscheinungen; es wird nochmals 0,04 injiziert, ebenfalls ohne Wirkung bis 5 Uhr 30 Min., darauf wiederum 0,04, also im ganzen 0,12 Eckain (= 0,3 pro Kilogramm) innerhalb 25 Minuten, die auch bei weiterer längerer Beobachtung gänzlich wirkungslos blieben.

2. Ein Meerschweinchen, 320 g schwer, erhält 5 Uhr 23 Min. 2 ccm einer 5proz. Eckainlösung = 0,1 (= 0,31 pro Kilogramm) subkutan und bekommt nach 1 Minute Krämpfe, die den Charakter der Phenolkrämpfe (Laufkrämpfe usw.) zeigen. 5 Uhr 30 Min. richtet es sich wieder auf, läuft herum und ist bald normal und bleibt es auch.

Also selbst nach einer auf einmal injizierten Dosis von mehr als 0,3 pro Kilogramm waren nur ganz vorübergehende mittelschwere Vergiftungserscheinungen zu sehen.

3. Ein Kaninchen, 1,9 kg schwer, erhält 4 Uhr 40 Min. 0,75 Eckain in 5 proz. Lösung subkutan (0,4 pro Kilogramm). 4 Uhr 44 Min. sieht man Unruhe, Zittern, starres Aufrichten, Umfallen, Vortreibung des Bulbus, Nystagmus, Laufkrämpfe und starke Atembeschleunigung. Die Krämpfe sind unterbrochen von Remissionen; die Temperatur beträgt 38 °. 4 Uhr 53 Min. Trismus (Zähneknirschen), Opisthotonus, Zucken ums Maul; die Pupillen werden ganz weit; 39 Pulse in 10 Sek. 4 Uhr 56 Min. Ausbleiben der Respiration für kurze Zeit. Dieselbe fängt aber bald spontan wieder an, zuerst unregelmässig. Allmählich zeigt sich eine deutliche allgemeine Erholung gegen 5 Uhr 15 Min.; das Tier richtet sich 5 Uhr 20 Min. wieder auf und bleibt normal.

Nimmt man an, wozu man nach dem Ausfall dieser Versuche wohl berechtigt ist, dass die tödliche Dosis bei 0,5 pro Kilogramm liegt, so kann man sagen, dass gegenüber dem Kokain, dessen tödliche Dosis verschieden zwischen 0,05 und 0,1 pro Kilogramm[1]) angegeben wird, das Eckain mindestens sieben- bis achtmal weniger giftig ist. — Auffallend war, wie schnell das Tier sich selbst nach schwerer Vergiftung von hoher Dosis erholte.

4. Ein Hund, 4,4 kg schwer (junges Tier), erhält subkutan 0,425 Eckain und zeigt gar keine Erscheinungen.

Wenn man erwägt, dass vom Kokain etwa 0,02 pro Kilogramm Hund subkutan bereits tödlich ist, so ergibt sich auch hier eine mindestens fünffach geringere Giftigkeit des Eckains.

Vom Kokain ist bekannt, dass es ein energisches Erregungsmittel für das Atmungszentrum ist[2]). Eine gleichartige Wirkung

1) Vgl. Joh. Biberfeld, Pharmakologisches über Novokain. Med. Klinik. 1906. Nr. 48.

2) Siehe U. Mosso, Ueber die physiologische Wirkung des Kokains. Pflüger's Arch. Bd. 47. S. 587.



habe ich, wenn auch nur in geringerem Masse, für das Eckain festgestellt, wie folgende Versuche ergeben:

Ein Kaninchen, 2,9 kg schwer, erhält

4 Uhr 35 Min. 1 cg Eckain intravenös. Die Atmung bleibt normal (8—10 in 10 Sek.), ebenso der Blutdruck (92 mm),
4 „ 36 „ Atmung im wesentlichen unverändert, Drucksenkung vorübergehend von 92 auf 62 mm,
4 „ 44 „ dasselbe,
4 „ 45 „ Injektion von weiteren 2 cg. Alsbald Drucksenkung von 92 auf 52 mm; die Atmung beschleunigt sich von 8 auf $12^1/_2$ in 10 Sek.,
5 „ 02 „ Injektien von 0,025 Eckain; Atemvolumen vergrössert,
5 „ 06 „ Injektion von 0,025 mit derselben Wirkung,
5 „ 12 „ Injektion von 0,05 Eckain. Der Blutdruck sinkt zur Null und die Atmung kommt bald zum Stehen.

Beim Hund war nach einer Darreichung von 0,05 Eckain intravenös keine Aenderung der Atmung zu sehen.

Es wird, wie aus dem angeführten Versuch ersichtlich, die Zirkulation durch intravenöse Injektionen von Eckain wenig beeinflusst; während und kurz nach der Applikation sinkt der Blutdruck. An die Senkung schliesst sich manchmal eine Blutdrucksteigerung an. — Ich habe nun im Anschluss an die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten von Weiler und Kuroda[1]) über die Kreislaufwirkungen des Kokains die entsprechende Eckainwirkung am Herzen und den Gefässen des Frosches genauer analysiert. Das an der Straub'schen Kanüle schlagende Temporarienherz wird durch Einbringung der 1 prom. Lösung nach kurzer Zeit gelähmt; die Elevationen werden kleiner und nach etwa 5 Minuten tritt Stillstand ein, der durch Auswaschen wieder behoben wird (siehe Kurve 1a, 1b, 1c, Taf. I). — Die Digitaliswirkung wird durch Eckain nicht beeinflusst, auch wenn man es in 5 prom. Lösung direkt aufs Herz bringt; hier also wieder ein bemerkenswerter Gegensatz zum Kokain.

An den peripheren Gefässen des Frosches bringt Eckain bei lokaler Einwirkung eine leichte Dilatation hervor, wie folgender Versuch in der Läwen-Trendelenburg'schen Anordnung zeigt:

Eskulenta; Wasserdruck = 30 cm.

5 Uhr 20 Min. fliessen 8 Tropfen in 15 Sekunden ab
5 „ 21 „ „ 8 „ „ 15 „ „
5 „ 22 „ „ 7 „ „ 15 „ „
5 „ 23 „ „ 7 „ „ 15 „ „
5 „ 24 „ „ 6—7 „ „ 15 „ „
5 „ 25 „ „ 6 „ „ 15 „ „
5 „ 28 „ „ 6—7 „ „ 15 „ „
5 „ 29 „ „ 6 „ „ 15 „ „
5 „ 31 „ „ 6—7 „ „ 15 „ „

1) L. Weiler, Untersuchungen über den Einflnss des Kokains auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine besondere Art von Muskelstarre nach Wundtetanus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80. S. 131. — W. Kuroda, Ueber die Wirkung des Kokains. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. VII. p. 423.



5 Uhr 32 Min. werden 5 mg Eckain (1 ccm) in die Leitung seitlich injiziert
5 „ 33 „ fliessen 11 Tropfen in 15 Sekunden ab
5 „ 34 „ „ 11 „ „ 15 „ „
5 „ 35 „ „ 10 „ „ 15 „ „
5 „ 36 „ „ 8 „ „ 15 „ „
5 „ 37 „ „ 6—7 „ „ 15 „ „
5 „ 39 „ „ 7 „ „ 15 „ „
5 „ 40 „ Ausspülen
5 „ 42 „ fliessen 6 Tropfen in 15 Sekunden ab
5 „ 43 „ „ 6 „ „ 15 „ „
5 „ 44 „ werden 5 mg Kokain injiziert
5 „ 45 „ fliessen 4 Tropfen in 15 Sekunden ab
5 „ 46 „ „ 4 „ „ 15 „ „
5 „ 47 „ „ 4—5 „ „ 15 „ „
5 „ 48 „ „ 4 „ „ 15 „ „
5 „ 51 „ Ausspülen
5 „ 52 „ fliessen 4 Tropfen in 15 „ „
5 „ 55 „ „ 4 „ „ 15 „ „
5 „ 56 „ werden 5 mg Eckain injiziert
5 „ 57 „ fliessen 4-5 Tropf. in 15 Sekunden ab
5 „ 58 „ „ 4 „ „ 15 „ „
6 „ 00 „ „ 4 „ „ 15 „ „

Die geringe Gefässerweiterung ist durch Adrenalinzusatz leicht aufhebbar.

Die am Kaninchen während der intravenösen Injektion auftretende Drucksenkung ist jedoch wohl sicher auf eine schnell vorübergehende Schädigung des Herzens durch das direkt eingebrachte Alkaloid zu beziehen, denn bei der kurzen Dauer ist es nicht wahrscheinlich, dass es sich um eine Gefässerschlaffung handelt. Bei subkutaner Injektion kommt diese Wirkung garnicht zum Vorschein.

Ebenso lähmend wie auf die Gefässe der Froschextremität wirkt das Eckain auch auf die isolierte Darmmuskulatur des Kaninchens, wie Kurve 2, Taf. I (Magnus'sche Methodik) zeigen möge.

Die lokalanästhesierende Wirkung des Eckains wurde am Nervmuskelpräparat des Frosches, an der Kornea und am isolierten Ischiadikus des Kaninchens geprüft. —

In den Froschversuchen wurde die Lösung auf den zwischen den Oberschenkelmuskeln freigelegten Nerven aufgepinselt und der Effekt auf die zentral am Becken erfolgende faradische Reizung im Vergleich zu dem einer gleichprozentigen Kokain- und Novokainlösung bestimmt. Gereizt wurde mit einem von einem Akkumulator gespeisten Dubois'schen Schlitten.

Es ergaben sich folgende Tabellen:

	Rechts:	Links:
4 Uhr 40 Min.	RA 540 Zuckung	RA 540 Zuckung
4 „ 44 „	1 proz. Kokainlösung	1 proz. Eckainlösung
4 „ 47 „	RA 510 Zuckung	RA 510 Zuckung
4 „ 50 „	„ 510 „	„ 510 „
4 „ 55 „	„ 520 „	„ 100 keine Zuckung
5 „ 10 „	„ 100 keine Zuckung.	



	Rechts:	Links:
4 Uhr 35 Min.	RA 570 Zuckung	RA 590 Zuckung
4 „ 36 „	1 proz. Novokainlösung	1 proz. Eckainlösung
4 „ 41 „	RA 520 Zuckung	RA 570 Zuckung
4 „ 46 „	„ 460 „	„ 100 keine Zuckung
4 „ 50 „	„ 440 „	
4 „ 53 „	„ 430 „	
5 „ 00 „	„ 270 „	
5 „ 15 „	„ 250 „	
5 „ 25 „	„ 100 keine Zuckung.	

Beim Froschpräparat erwies sich somit das Eckain als schneller leitungsunterbrechend als Kokain und Novokain.

An der Kaninchenkornea erzeugte Instillation 1 proz. Lösung eine sofortige Anästhesie, die stundenlang anhielt; dabei war keine Spur einer Epithel- oder Gefässreizung zu sehen. Am Ischiadikus des Kaninchens wurde die Reizstärke bestimmt, bei der eben noch eine Reflexzuckung erfolgte. Die Reizstelle wurde dann reichlich mit den lokalanästhesierenden Mitteln (zum Vergleich wurde Kokain benutzt) umspült und von Zeit zu Zeit die Abnahme der Erregbarkeit verfolgt. Es trat auch dabei eine starke Lähmung der sensiblen Fasern zu Tage.

	Rechts:	Links:
4 Uhr 17 Min.	RA 380 Reaktion	RA 330 Reaktion
4 „ 19 „	1/4 proz. Kokainlösung	1/4 proz. Eckainlösung
4 „ 24 „	RA 190 Reaktion	RA 280 Reaktion
4 „ 29 „	„ 160 „	„ 270 „
4 „ 34 „	„ 100 „	„ 220 „
4 „ 44 „		„ 100 „

Es war hierbei, wie stets bei der geschilderten Versuchsanordnung, zu erkennen, dass das betreffende Lokalanästhetikum die motorischen Fasern des gemischten Nerven (Kontraktion der Zehen) weniger rasch lähmt als die sensiblen (Reflexzuckung nicht mehr vorhanden, während das gereizte Bein deutlich zuckt).

Bezüglich des Verhaltens des Eckains im Organismus nach parenteraler Einbringung habe ich festgestellt, dass es fast vollständig verbrannt wird. Auch hier besteht somit eine weitgehende Aehnlichkeit mit dem — wie Wiechowski und später Rifàtwachdani bei Heffter nachgewiesen haben[1]) — beim Kaninchen leicht zersetzbaren Kokain. Nur einmal gelang es, eine lokalanästhesierende Substanz aus dem Harn der behandelten Tiere zu isolieren.

Ein Kaninchen von 1,42 kg Gewicht erhielt subkutan 0,35 Eckain. Der gesammelte Harn der folgenden 24 Stunden wurde auf dem Wasserbade eingeengt, mit Alkohol aufgenommen, der Alkohol verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wurde abdestilliert, der Rest mit Salzsäure aufgenommen und neutralisiert auf die Kornea eines Kaninchens

1) Wiechowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46. S. 155. — Suleiman Rifàtwachdani, Das Schicksal des Kokains und Ekgonins im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 54. S. 83.



gebracht. Es zeigte sich dabei eine deutliche Anästhesie. — Jodjodkalium und Phosphorwolframsäure gaben mit der Lösung Niederschläge.

Zur Erprobung der praktischen Verwertbarkeit des Eckains habe ich mit der 1/2 proz. Lösung vermittels Infiltrationsanästhesie eine etwa faustgrosse Kropfgeschwulst bei einem 20 jährigen Mädchen operativ entfernt und bei einer anderen Patientin wegen Unterschenkelgeschwüren die doppelseitige Unterbindung der Vena saphena vorgenommen. In beiden Fällen war die Anästhesie vollkommen und die Blutung auch ohne den üblichen Adrenalinzusatz nicht merklich gesteigert. Die Leitungsanästhesie habe ich bei einer Kranken mit Sehnenscheidenvereiterung des Zeigefingers erprobt. Es wurden 2 ccm einer 2 proz. Lösung am Grundgelenk des Fingers injiziert. Die ausgiebige Spaltung des erkrankten Gliedes und Abtragung der zum Teil nekrotischen Sehne konnte schmerzlos erfolgen.

Weitere Operationen nach den gleichen Methoden wurden an der hiesigen Universitätsklinik (Geheimrat Küttner) von Herrn Privatdozent Dr. Melchior ausgeführt; auch hier ergab sich die vorzügliche Brauchbarkeit des Präparates.

Die Schleimhautanästhesie habe ich an der Mund- und Nasenschleimhaut des Gesunden geprüft. Die 5 proz. Lösung bewirkte aufgepinselt nach wenigen Minuten eine Aufhebung der Schmerzempfindung für feine Nadelstiche.

II.

Von Derivaten des Eckains habe ich folgende auf ihre lokalanästhesierende Wirkung in Form ihrer salzsauren Salze untersucht:

1. Hydroeckain. Dieser Körper unterscheidet sich, wie die Formel lehrt, durch das Fehlen der doppelten Bindung vom Eckain.

H
C
H_2C $CHCOOC_2H_5$
N . . . . . . $CH_2CH_2CH_2OCOC_6H_5$
CH_2
H_2C CH_2
C
H

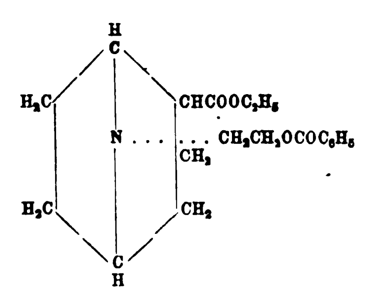
Kaninchenischiadikus freigelegt (Vergleich mit Eckain).

	Rechts:	Links:
4 Uhr 35 Min.	RA 320 Reaktion	RA 320 Reaktion
4 „ 38 „	1/4 proz. Eckainlösung	1/4 proz. Hydroeckainlösung
4 „ 46 „	RA 260 Reaktion	RA 210 Reaktion
4 „ 51 „	„ 260 „	„ 200 „
4 „ 56 „	„ 210 „	„ 170 „
5 „ 05 „	„ 160 „	„ 160 „
5 „ 13 „	„ 100 „	„ 140 „

Also eine recht gute, aber geringere Wirkung als die des Eckains, mithin diesem gegenüber kein Fortschritt.



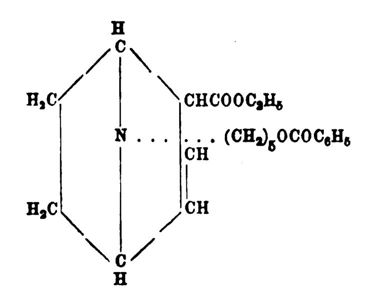
2. β-Hydroeckain. Hier hängt die Benzoylgruppe in β-Stellung am Stickstoff; d. h. sie ist von ihm nur durch zwei CH_2-Gruppen getrennt gegenüber drei solchen Gruppen im Körper 1.



	Rechts:	Links:
4 Uhr 35 Min.	RA 400 Reaktion	RA 400 Reaktion
4 „ 37 „	1/4 proz. Eckainlösung	1/4 proz. Lösung 2
4 „ 44 „	RA 270 Reaktion	RA 390 Reaktion
4 „ 50 „	„ 260 „	„ 300 „
4 „ 57 „	„ 200 „	„ 300 „
5 „ 04 „	„ 100 „	„ 230 „

Die anästhesierende Wirkung ist gering. Das Resultat der beträchtlichen Abschwächung des anästhesierenden Effekts durch Verkürzung der Seitenkette erscheint bemerkenswert, nicht minder wichtig aber ist, dass auch das entgegengesetzte, die Verlängerung durch Einführung von $5(CH_2)$-Gruppen in der nächsten Verbindung zur Abschwächung führte.

3. Pentamethylenderivat des Hydroeckains.



	Rechts:	Links:
4 Uhr 35 Min.	RA 320 Reaktion	RA 300 Reaktion
4 „ 37 „	1/4 proz. Eckainlösung	1/4 proz. Lösung 3
4 „ 45 „	RA 200 Reaktion	RA 220 Reaktion
4 „ 52 „	„ 180 „	„ 220 „
4 „ 55 „	„ 160 „	„ 200 „
5 „ 00 „	„ 160 „	„ 190 „
5 „ 12 „	„ 100 „	„ 130 „

Die von mir beobachtete Aenderung der Wirkung eines Komplexes durch Verkürzung oder Verlängerung einer Seitenkette wäre als Einzelfall gleichgültig. Er gewinnt jedoch an Interesse, wenn man ähnliche Erfahrungen bei anderen Alkaloiden und Narkoticis zum Vergleich heranzieht. Ich hebe aus der weit verstreuten Literatur folgende Fälle hervor:

1. v. Braun[1]) gibt an, dass die anästhesierenden Eigenschaften des Novokains und seine Analoga durchaus nicht erlöschen, wenn die zwischen dem esterartigen und dem basischen Teil des Moleküls befindliche zweigliedrige Kohlenstoffkette verlängert wird: es zeigte sich im Gegenteil, dass durch eine solche Verlängerung sowohl die anästhesierende Kraft, als auch parallel dazu die Reizwirkungen grösser wurden.

2. Ebenfalls durch v. Braun wurde in seinen Untersuchungen über Phenolbasen II[2]) festgestellt, dass bei Verlängerung der aliphatischen Kohlenstoffkette die blutdrucksteigernde Wirkung im Hordenin etwas abgeschwächt wurde.

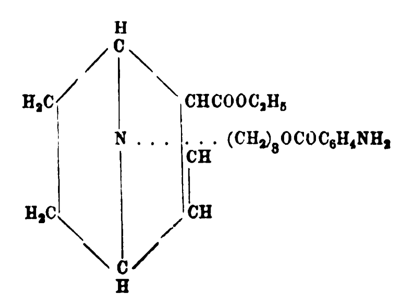
3. In der Kokainreihe sind ebenfalls mehrere Tatsachen bekannt, die eine bedeutende Aenderung der Wirkung durch Verlängerung einer Seitenkette beweisen. So hat Einhorn[3]) gezeigt, dass das sogenannte Isokokain, der Aethylester des Norkokains, in bezug auf Anästhesie viel stärker wirksam als Kokain, aber auch viel giftiger ist.

4. H. Heimann[4]) hat im hiesigen Institut mehrere hierher gehörige Morphinderivate untersucht. Auch dabei war zu sehen, dass die Aenderung der Wirkung durch Verlängerung der Seitenkette keineswegs immer in der gleichen Richtung ausfiel. So tötete Pentamethylendimorphin schon in der Dosis von 0,01 g intravenös gegeben ein mittelgrosses Kaninchen durch Atemlähmung, während vom Morphin eine vielfach grössere Menge vertragen wird.

5. Nach Binet ist in der Urethanreihe eine Substanz um so wirksamer, je höher das Molekulargewicht des Alkoholradikals ist.

Will man aus dieser sicher nicht vollständigen Reihe — so wären noch die homologen Erfahrungen in der alkylierten Hydrokupreinreihe anzuführen — einen Schluss ziehen, so könnte er nur lauten: Verlängerung der Seitenkette bedingt immer eine merkbare Aenderung der Wirksamkeit. Diese Aenderung kann positiv oder negativ sein, doch ist vielleicht die Abschwächung weit häufiger als die Förderung.

Wie oben erwähnt, ist die toxische Wirkung des Eckains auf Blutdruck und Atmung relativ gering. Auffallend stärker ausgesprochen ist sie bei dem Aminoeckain, und zwar gelangt hier eine minutenlang anhaltende Blutdrucksteigerung zur Beobachtung, wie Kurve 3, Taf. I zeigt.



1) J. v. Braun und H. Deutsch, Synthesen in der fettaromatischen Reihe. B. B. 45. S. 2505.

2) B. B. 47. S. 492; und E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80.

3) Siehe bei Fränkel, Arzneimittelsynthese. 3. Aufl. S. 348.

4) H. Heimann, Pharmakologische Untersuchungen über Nor-Morphinderivate. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Bd. 17. H. 3.



Kaninchen, 2900 g. (Obere Kurve Atmung, untere Blutdruck.) 1 cg Aminoeckain intravenös macht eine Blutdrucksteigerung von maximal etwa 1,2 cm und Atmungsbeschleunigung (siehe Kurve 3, Taf. 1). Nach 2 Minuten nochmals 0,01: ganz kurzdauernde Drucksteigerung und anhaltende Atmungsbeschleunigung. Nach 6 Min. wieder 0,01: Drucksteigerung und Vertiefung der Atmung. Nach 4 Minuten 0,01: während der Injektion Senkung, dann Steigerung des Blutdruckes; an der Atmung keine Aenderung. Nach 6 Minuten ist der Druck stark gesunken; Injektion von 0,023 bewirkt nach kurzer Senkung starke Drucksteigerung und Atmungsbeschleunigung. Nach 5 und nach 10 Minuten nochmals je 0,023: gleiche Wirkung auf Atmung und Blutdruck. Nach weiteren 7 Minuten 0,047: sofort sehr starke Senkung und Atmungsstillstand.

Im Hinblick auf die bekannten Versuche Ehrlich's mit Kokainfütterung von Mäusen habe ich einige Versuche darüber angestellt, ob es gelänge, durch wiederholte subkutane Injektionen kleiner Mengen von Eckain und Kokain ähnliche Veränderungen (besonders die schaumige Degeneration der Leber) zu erzeugen. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Leber und Nieren war jedoch kein solcher Befund zu erheben.

Im Anschluss möchte ich noch über die Untersuchung zweier einfacher Amine berichten. Da der an sich unwirksame Ekgonin- bzw. Norekgoninkern durch die Propanolbenzoylgruppe $(CH_2)_2 \cdot CO \cdot C_6H_5$ zu einem so leistungsfähigen Anästhetikum umgewandelt wird, so war es von prinzipiellem Interesse, die Wirkung von Verbindungen kennen zu lernen, wo dieselbe Gruppe an einfache basische Kerne angegliedert erscheint. Herr Dr. E. Müller (Basel) stellte daher auf Wunsch von Herrn Geheimrat Pohl die beiden nächsten Verbindungen her.

1. $\left.\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\right\rangle N(CH_2)_3OCOC_6H_5$

(Propanolbenzoyldimethylamin.)

Kaninchenischiadikus (Vergleich zu Eckain).

	Rechts:	Links:
4 Uhr 36 Min.	RA 360 Reaktion	RA 360 Reaktion
4 „ 38 „	1/4 proz. Eckainlösung	1/4 proz. Lösung 1
4 „ 45 „	RA 280 Reaktion	RA 300 Reaktion
4 „ 50 „	„ 180 „	„ 220 „
5 „ 00 „	„ 140 „	„ 200 „
5 „ 05 „	„ 100 „	„ 200 „
5 „ 10 „	—	„ 200 „

Deutlicher war dagegen die lähmende Wirkung am Froschmuskelpräparat:

Eskulenta.

10 Uhr 11 Min.	bei RA 62 deutliche Zuckung
10 „ 12 „	Aufpinseln einer 2 proz. Lösung
10 „ 23 „	bei RA 52 schwache Zuckung
10 „ 35 „	„ „ 48 „ „
10 „ 52 „	„ „ 10 keine Zuckung.

Die maximale Wirkung trat also in 40 Minuten ein.



Ein homologer Versuch mit einer 1 proz. Lösung rief in 1 Stunde 40 Minuten Aufhebung der Leistungsfähigkeit hervor.

Dasselbe Präparat anästhesiert in 2 proz. Lösung auch die Kaninchenkornea.

War schon dieser Körper dem Eckain gegenüber minderwertig, so war bei dem folgenden die lähmende Wirkung noch geringer.

2. $(CH_3)N<\begin{matrix}(CH_2)_3OCOC_6H_3 \\ (CH_2)_3OCOC_6H_5\end{matrix}$

(Dipropanolbenzoylmethylamin.)

Kaninchenischiadikus.

	Rechts:	Links:
5 Uhr 27 Min.	RA 360 Reaktion	RA 360 Reaktion
5 „ 30 „	$^1/_4$ proz. Eckainlösung	$^1/_4$ proz. Lösung 2
5 „ 35 „	RA 300 Reaktion	RA 330 Reaktion
5 „ 43 „	„ 280 „	„ 300 „
5 „ 50 „	„ 270 „	„ 300 „
5 „ 57 „	„ 130 „	„ 300 „

Obwohl also lokalanästhetisch unwirksam besitzt dieses Präparat aber die auch dem Eckain eigene lähmende Wirkung auf die Darmmuskulatur, wie Kurve 4a und 4b, Taf. II zeigen.

III.

Aehnlich wie beim Kokain hat Prof. v. Braun auch das Atropinmolekül umgeformt. Von den so erhaltenen Präparaten habe ich untersucht:

1. Den Tropasäureester des Braun'schen Homotropins[1])

H
C
H_2C — $CHCH_2OCOCHC_6H_5$
CH_2OH
NCH_3
CH_2
H_2C — CH_2
C
H

von ihm **Mydriasin** genannt.

Dieses besitzt qualitativ die gleiche Wirkung auf Pupille und Vagus wie Atropin. Als Beispiel führe ich einige Versuche an.

Katze erhält 10 Uhr 43 Min. in ein Auge 5 proz. Mydriasinlösung eingeträufelt, speichelt bald; 11 Uhr 14 Min. deutliche starke Mydriasis, die noch am Abend des nächsten Tages in gleicher Weise zu sehen ist.

1) Das Homotropin, also das Analogon zum Tropin, vermag die Muskarinwirkung am Froschherzen nicht aufzuheben, während Gottlieb (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, S. 218) das Tropin, wenn auch schwach, wirksam gefunden hat. — v. Braun hat zur Darstellung obigen Körpers eine von ihm synthetisch hergestellte Tropasäure benutzt.



Die mydriatische Wirkung ist auch beim Menschen durch Einträufeln in den Konjunktivalsack zu erzielen, und zwar ist sie ungefähr gleich der des Atropins. Bemerkenswerterweise wurde, nach einem freundlichen Bericht der Kgl. Universitätsaugenklinik, hier, aber die Akkommodation, selbst wenn die Lichtreaktion vollkommen verschwunden war, nicht gelähmt, während dies doch beim Atropin und Homatropin eine meist unerwünschte Nebenwirkung darstellt. Die Wirkung auf den Vagus zeigt folgender Versuch:

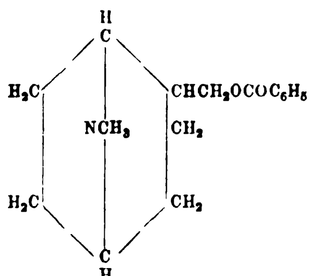
Temporaria, 80 g.

Zeit	
5 Uhr 10 Min.	In 10 Sekunden 8,8 Pulsschläge
5 „ 12 „	0,3 Muskarin subkutan
5 „ 16 „	Diastolischer Stillstand
5 „ 22 „	Desgleichen
5 „ 23 „	Aufträufeln 1 proz. Mydriasinlösung
5 „ 24 „	In 10 Sekunden 5, 6 Pulsschläge
5 „ 25 „	„ 10 „ 6, 6 vollkommen normal starke Pulse
5 „ 40 „	„ 10 „ 7, 7 „ „ „ „
6 „ 00 „	„ 10 „ 8, 8 „ „ „ „

Die gleiche vaguslähmende Wirkung wurde auch beim Kaninchen gefunden, wie Kurve 5a, 5b und 5c, Taf. II zeigen möge.

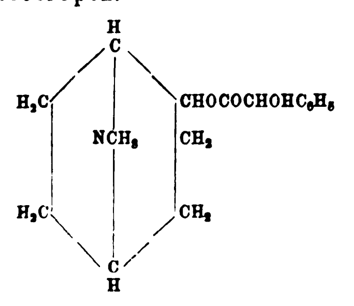
Im Gegensatz zu dieser atropinähnlichen Wirkung am Herzen steht die auf den isolierten Kaninchendarm. Hier trat eine starke Erregung auf, die sich wiederum durch zugefügtes Atropin beseitigen liess. Kurve 6a und 6b, Taf. III.

2. Benzoylhomotropin.



Hier wurde keine Vaguswirkung[1]) festgestellt; eine mydriatische Wirkung der 5 proz. Lösung jedoch war zu konstatieren, aber trotz der starken Konzentration nicht maximal.

3. Mandelsaures Homotropin.



1) Ebensowenig besitzt es eine lokalanästhesierende Potenz, die dem Benzoyltropin (nach Filehne) ebenso zukommt, wie dem ψ-Benzoyltropin, dem Tropakokain.

Diese Substanz hat eine, wenn auch schwache atropinähnliche Wirkung auf den Vagus, wie aus den Kurven 7a und 7b, Taf. III hervorgeht.

Auf das Auge war dagegen das Präparat ohne Wirkung, während doch das entsprechende Tropinderivat, Homatropin, in dieser Richtung sehr stark wirksam ist.

Die Ergebnisse, die mit dem eben genannten Homatropin und anderen Estern des Tropins erhalten worden sind, haben gezeigt, dass die mydriatische Wirkung des Atropins nicht von dem Tropasäureanteil des Moleküls abhängt. Ich habe — von ähnlichen Ideen, wie bei den Präparaten auf Seite 10 ausgehend — bei dem theoretischen Interesse, das diese Frage hat, an einem Körper (ebenfalls von v. Braun dargestellt), in dem die Tropasäure zur Veresterung eines nicht zyklischen Aminoalkohols dient, nachgesehen, ob sich dabei noch Atropinwirkungen auffinden lassen. Es war dies der Dimethylaminopropanoltropasäureester

$$(CH_3)_2N(CH_2)_3OCOCH\begin{matrix} \diagup CH_2OH \\ \diagdown CH_2OH \end{matrix}$$

Es zeigte sich, dass trotz des Fehlens des spezifischen Ringes eine deutliche vaguslähmende Wirkung vorhanden ist, wie folgender Versuch lehrt:

Kaninchen, 2100 g schwer. Vagusreizung hat noch bei RA 30 deutlichen Effekt, nach 0,01 ist die Reizung bei RA 25 noch ohne Wirkung. Die Lähmung ist flüchtig, schon nach 5 Minuten wieder verschwunden. Kurve 8a und 8b, Taf. III.

Am isolierten Darm war nach kleineren Dosen keine Wirkung, nach grösseren (10 mg) eine Lähmung zu sehen. 5 mg Pilokarpin brachten dann keine Erregung mehr hervor.

Am Katzenauge war mit der 2 proz. Lösung nur eine geringe Mydriasis zu erzeugen.

Die Präparate Eckain und Mydriasin sind soweit gut brauchbare Errungenschaften der modernen Alkaloidchemie; ihre Einführung in die Praxis hängt nur von technischen Bedingungen ab.



II.

Gibt es ein charakteristisches weisses Blutbild bei der Lungentuberkulose?

Von

landsturmpflichtigem Arzt Dr. **Ernst Blumenfeldt,**
ordinierendem Arzt an der Beobachtungsstation Mannheim.

Unter dem grossen Material von auf Tuberkulose verdächtigen Mannschaften, die auf Verfügung des Sanitätsamtes des XIV. A. K. von den Truppenteilen und Lazaretten des badischen Heimatsgebietes in die Beobachtungslazarette zur Sicherstellung der Diagnose eingewiesen werden — eine Einrichtung, die sich in jeder Beziehung bewährt hat — war es auffallend, wie oft bei Leuten, die draussen als spezifisch tuberkulös angesehen waren, eine längere Beobachtung und genaue Untersuchung (physikalisch, bakteriologisch, Röntgenbild, exakte Temperaturmessung, ev. Probemarsch) keine Anhaltspunkte für diese Annahme ergaben, vielmehr nur eine chronische Bronchitis bzw. ein Katarrh der oberen Luftwege, in manchen Fällen überhaupt keine Lungenerkrankung nachgewiesen werden konnte[1]). Infolge dieser Befunde war die Frage naheliegend, ob wir noch andere brauchbare Methoden zur Erkennung der Tuberkulose besitzen, ob beispielsweise die hämatologische Untersuchung, speziell das weisse Blutbild und zwar in bezug auf das Verhalten der absoluten Werte der einzelnen weissen Blutkörperchen und ihr relatives Verhältnis zu einander (absolute und relative Zahlen) uns wirklich, wie in der neuesten Zeit betont worden ist, die Möglichkeit gibt, die Differentialdiagnose zwischen einer tuberkulösen und nicht tuberkulösen Erkrankung zu stellen; mit anderen Worten, ob es ein spezifisches, charakteristisches Blutbild bei der Lungentuberkulose gibt.

Ueber die Beziehung zwischen Lungentuberkulose und Blutbild existiert eine ausgedehnte Literatur. Schon bald nach der grundlegenden Entdeckung von Ehrlich in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, dass die weissen Blutkörperchen in ihrer Bedeutung und Abstammung nach gänzlich von einander verschiedenen Zellarten zerfallen (Lymphozyten, Leukozyten, eosinophile Zellen) wurden zahlreiche Arbeiten über diese Frage veröffentlicht. So seien vor allem

---

1) Auch Fraenkel bezifferte auf der militärärztlichen Versammlung der Beobachtungslazarette, der inneren Lazarette und der fachwissenschaftlichen Beiträge der inneren Medizin im März 1916 die Zahl der zu Unrecht als tuberkulös eingewiesenen Mannschaften auf 59 pCt., davon litten an anderen Erkrankungen 39,5 pCt., überhaupt gesund waren etwa 20 pCt.



die Untersuchungen von Stein und Erbmann[1]) erwähnt, bei denen auch eine ausführliche Literaturangabe über die bis zum Jahre 1896 erschienenen einschlägigen Arbeiten zu finden ist, die als erste aus der gefundenen Veränderung des Blutbildes weitgehende Schlüsse auf den Grad der tuberkulösen Erkrankung zogen. Da sie nämlich eine ausgesprochene Leukozytenvermehrung (in einzelnen Fällen bis über 30000)

1. bei Kavernenbildung,
2. bei chronischer Eiterung als Folge kariöser Prozesse,
3. bei terminalen, exsudativen Entzündungsprozessen und
4. bei Hyperplasie der Lymphdrüsen

fanden, andererseits diese Veränderung im Blutbild bei beginnender und nicht komplizierter Tuberkulose nicht erheben konnten, brachten sie ihre Befunde mit dem Grad und der Ausdehnung des tuberkulösen Lungenprozesses in Zusammenhang und schlossen Zerfallsprozesse bzw. Kavernen von irgendwelcher erheblicheren Ausdehnung mit ziemlicher Sicherheit aus, wenn eine Leukozytenvermehrung nicht bestand. Umgekehrt diagnostizierten sie aus dem Blutbild einen beginnenden Zerfall des Lungengewebes, wenn bei vorher normalen Werten plötzlich eine Leukozytenvermehrung auftrat. In dieser sonst sehr ausführlichen und fleissigen Arbeit sind aber nur die Gesamtleukozytenwerte berücksichtigt, es fehlen die Angaben, ob sich die Vermehrung der weissen Blutkörperchen auf die Leukozyten oder auf die Lymphozyten bezieht, was z. B. bei der Hyperplasie der Lymphdrüsen von Wichtigkeit gewesen wäre, so dass für unsere Frage ihre Befunde nicht uneingeschränkt verwertet werden können.

Appelbaum[2]) konnte bei den Tuberkulösen im 1. Stadium, d. h. einerseits bei chronisch Kranken mit normaler Körperbeschaffenheit keine Veränderung im Blutbild, andererseits bei typischem phthisischem Habitus einen Hämoglobingehalt von 60 pCt., eine Erythrozytenzahl von 3800000, bei normalem Verhalten der weissen (6500) feststellen; im 2. Stadium einen Hämoglobingehalt von 90—95 pCt., Erythrozyten 5—5,5 Millionen, weisse Blutkörperchen 8—10000; im 3. Stadium starke Anämie mit einer deutlichen Leukozytenvermehrung bis 20000.

Grawitz und Strauer[3]) unterschieden auf Grund ihrer Untersuchung 3 Phasen in der Blutbeschaffenheit bei Tuberkulose; in der ersten, bei beginnendem Katarrh der Spitze fanden sich eine Anämie mit Herabsetzung der Erythrozytenzahl, Leukozyten wechselnd, mitunter leicht vermehrt; in der 2., der chronischen Tuberkulose ohne Komplikation, keine Veränderung im Blutbild; in der 3. mit remittierendem Fieber und Kavernensymptomen neben einer starken Verminderung der roten eine deutliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Ob es sich bei dieser Vermehrung um Leukozyten oder Lymphozyten handelt, wird von ihnen zwar nicht besonders hervorgehoben, es geht aber aus dem ganzen Zu-

1) Stein-Erbmann, Zur Frage der Leukozytose bei tuberkulösen Prozessen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1896. Bd. 56.

2) Appelbaum, Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 1.

3) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1911.



sammenhang mit ziemlicher Sicherheit hervor, dass die neutrophilen Leukozyten gemeint sind.

Nägeli[1]) fasst die früheren und seine eigenen Untersuchungen dahin zusammen, dass bei beginnender Spitzen- oder Oberlappentuberkulose die Erythrozyten fast stets normal, die Leukozyten in einigen Fällen vermehrt, im allgemeinen auch normale Werte aufweisen, dass bei vorgeschrittenen Fällen mit Kavernensymptomen ohne sonstige Komplikationen neben normalen Leukozytenwerten oft deutliche Leukozytose nachweisbar ist, während im schwer fieberhaften Stadium, vor allen Dingen bei den käsigen Pneumonien, eine Leukozytose bei gleichzeitig mehr- oder minder starker Verminderung der eosinophilen Zellen und der Lymphozyten die Regel ist.

Desgleichen stellten Sörensen-Halla[2]), Rieder[3]) und andere in den vorgeschrittenen Stadien der Tuberkulose in vielen Fällen eine deutliche Leukozytose fest, im Anfangsstadium dagegen keine charakteristische Veränderung.

Von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus glaubten Arneth[4]) und seine Schüler in dem weissen Blutbild ein Kriterium für den Grad der Tuberkuloseerkrankung zu sehen, nämlich in der sogenannten Verschiebung des Blutbildes nach links. Dieser von Arneth im Jahre 1904 in die Hämatologie eingeführte Begriff basiert auf folgender Ueberlegung: Er teilt die neutrophilen Leukozyten nach dem Verhalten ihrer Kerne in 5 Klassen ein, von denen die 1. Klasse 1 Kern, die 2. Klasse 2 Kerne oder Kernteile und so fort, die 5. Klasse 5 oder mehr Kerne, bzw. Kernteile enthält. Das normale zahlenmässige Verhalten, an 12 gesunden Versuchspersonen festgestellt, zeigt die folgende Bluttabelle:

I	II	III	IV	V
5 pCt.	35 pCt.	41 pCt.	17 pCt.	2 pCt.

Die Verschiebung des Blutbildes nach links besteht nun darin, dass die mehrkernigen, älteren Formen, d. h. diejenigen Zellarten, die ihrer Ursprungszelle, dem Myelozyten, näher stehen, stark vermindert, während die einkernigen, jüngeren Formen deutlich vermehrt sind. Aus diesem qualitativen Verhalten der neutrophilen Leukozyten, das er für wichtiger und beweisender hält als die blosse quantitative Veränderung glaubt er auf Art und Prognose der Lungentuberkulose schliessen zu können, da er, je schwerer die tuberkulöse Erkrankung war, um so öfter und ausgesprochener die Verschiebung nach links beobachtete. Diese Schlussfolgerung Arneth's ist nicht unwidersprochen geblieben, insbesondere haben Grawitz und Brugsch[5]) hiergegen Stellung genommen; sie geben zwar zu, dass das erwähnte Blutbild nicht selten bei Infektionskrankheiten

1) Nägeli, Blutkrankheit und Blutdiagnostik.

2) Sörensen-Halla, zitiert bei Stein-Erbmann.

3) Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose. Leipzig 1892.

4) Arneth, Münchener med. Wochenschr. 1904. 25, 27. Zeitschrift f. klin. Med. 1904, und die folgenden Arbeiten.

5) Brugsch-Bourmoff, Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 63.



und speziell bei der Tuberkulose vorkommt, erklärten es aber nicht im Sinne Arneth's, da sie die Kernfragmentierung bzw. die einzelnen Kerne als Kunstprodukte ansahen, die erst unter Einwirkung des Fixierverfahrens entstanden sind, weil sie solche Kernbefunde niemals im nativen Präparat erheben konnten. Wenn auch die Befunde Arneth's wohl jetzt allgemein anerkannt sind, so sind doch in der letzten Zeit keine weiteren Versuche mit dieser Methode angestellt worden, vor allem wohl deswegen, weil ihre richtige Beurteilung und Wertung nicht ganz einfach ist.

Während also die bisher erwähnten Untersucher nur eine Veränderung der Leukozyten im Blutbild, meist im Sinne einer Vermehrung bei den schweren Tuberkuloseformen feststellen konnten, sind von Steffen, Baer-Engelsmann und anderen in den Anfangsstadien der Tuberkulose sehr wesentliche und bemerkenswerte Veränderungen nachgewiesen worden, die die Lymphozyten betreffen. Steffen[1]) fand bei seinen Untersuchungen, in denen er neben dem Verhalten der Lymphozyten besonders das Verhalten der einzelnen weissen Blutkörperchenformen zu einander in den Vordergrund stellte, dass bei beginnender geschlossener Lungentuberkulose in der Mehrzahl der Fälle eine deutliche Lymphozytenvermehrung mit einer relativen Lymphozytose vorhanden ist, die in einigen Fällen sogar mehr als 50 pCt. der gesamten weissen Blutkörperchenzahl ausmachte. Diese Lymphozytose hält er für so spezifisch, dass er, wenn keine Lymphozytose besteht, beim Fehlen sonstiger sicherer klinischer Erscheinungen die Tuberkulose ausschliessen will. Je schwerer nun der tuberkulöse Prozess wird, um so stärker tritt nach seiner Ansicht eine Vermehrung der neutrophilen Leukozyten auf Kosten der Lymphozyten zutage, bis schliesslich in den schwersten Fällen eine ausgedehnte Leukozytose vorhanden ist. In seiner neuesten Publikation[2]) über diese Frage präzisiert er seine früheren Angaben noch genauer und unterscheidet 3 Gruppen von Tuberkulose mit folgendem charakteristischem Blutbild:

1. Gruppe: Vorwiegend Zunahme der Lymphozyten bis zu 300 pCt. ohne Veränderung der Leukozyten; sie betrifft Fälle, die nach kurzer Zeit abklingen mit leichten umschriebenen Reizerscheinungen. Hier stehen im Vordergrund Intoxikationserscheinungen.

2. Gruppe: zeigt umgekehrt fast ausschliesslich Vermehrung der Neutrophilen bis über 300 pCt., sie umfasst schwere Fälle mit schweren Entzündungserscheinungen, Zerfall, Kavernenbildung usw.

3. Gruppe: zeigt Vermehrung beider Formelemente, sie betrifft Fälle, die das Zwischenglied zwischen den beiden ersten Gruppen bilden. Steffen fasst demnach eine einseitige Leukozytenvermehrung als pro-

---

1) Steffen, Ueber Blutbefunde bei Lungentuberkulose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98.

2) Steffen, Die prognostische und diagnostische Bedeutung des Blutbildes bei der Lungentuberkulose. Referiert Deutsche med. Wochenschr., 1916, Nr. 32. Nach einem Vortrag gehalten in der militärärztlichen Versammlung der Beobachtungslazarette usw. März 1916.



gnostisch ungünstig, eine einseitige Lymphozytenvermehrung als prognostisch günstiges Zeichen auf. Zur Entscheidung, ob die gefundene Vermehrung der weissen Blutkörperchen auch wirklich durch den Tuberkelbazillus bedingt ist, dient ihm die Tuberkulinreaktion. Von ihrem Ausfall macht er die Diagnose abhängig, schränkte also die Bedeutung des reinen Blutbefundes gegenüber seiner ersten Arbeit erheblich ein.

Baer und Engelsmann[1]) sprachen ebenso wie Steffen der Lymphozytose eine grosse Bedeutung in der Abwehr der Tuberkelbazillen zu. Sie sehen sogar in der Lymphopoese geradezu einen Gradmesser für die Vitalität des Gesamtorganismus gegenüber dem Tuberkelbazillus, da sie unter Einwirkung des Hochgebirgsklimas, in den Fällen, die günstig verliefen, eine deutliche Lymphozytose eintreten sahen.

Auch Schenitzky[2]) glaubt in seiner kürzlich erschienenen Arbeit den Lymphozyten eine gewisse Bedeutung zusprechen zu müssen — er fand bei leichten Tuberkulosen in einigen Fällen eine mässige Lymphozytose, die unmittelbar nach Injektionen von Tuberkulin deutlich zunahm — wenn er auch in seinen Schlüssen nicht so weit gehen will wie Steffen und Baer-Engelsmann, insbesondere auch die Frage offen lässt, ob die Lymphozyten als Erzeuger spezifischer Antikörper zu betrachten sind. Von Wichtigkeit ist es aber, dass er keine konstante Lymphozytose, weder bei den behandelten noch bei den unbehandelten Fällen feststellen konnte, er vielmehr ausdrücklich erwähnt, dass er „manchmal nach Tuberkulininjektionen auch eine Lymphozytose auftreten sah". Ganz ablehnend verhalten sich dagegen in der Lymphozytenfrage Brösamlen[3]) und Zeeb[4]). Sie sahen niemals, selbst nicht bei ganz offensichtlichen Besserungen des Krankheitszustandes, eine Vermehrung der Lymphozyten im Blute, und sprechen ihnen daher jede Bedeutung bei der Tuberkulose ab, vor allem auch in prognostischer Hinsicht.

Interessant und prinzipiell nicht ohne Bedeutung sind endlich die Ausführungen von Möwes[5]), der gestützt auf eine grössere Zahl eigener und fremder Beobachtungen die Vermehrung der Lymphozyten überhaupt nicht als eigentliches Krankheitsbild auffasst, sondern in ihr nur ein Zeichen einer allgemeinen konstitutionellen Minderwertigkeit sehen will, das bei den verschiedensten Krankheiten und Krankheitsformen vorkommen kann. Er hält daher die diagnostische Bedeutung der Lymphozytose nur für eine sehr relative, wenn er auch zugibt, dass bei gewissen Tuberkulosenformen öfters eine Vermehrung nachweisbar ist, die als prognostisch günstig aufzufassen ist.

---

1) Baer-Engelsmann, Das Leukozytenbild bei Gesunden und Tuberkulösen im Hochgebirge. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112.

2) Schenitzky, Das Blutbild bei Lungentuberkulose und seine Beeinflussung durch Tuberkulinpräparate. Zeitschr. f. exper. Patholog. u. Ther. 1917. Bd. 19.

3) Brösamlen, Ueber die Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei der Durchführung seiner Tuberkulinkur.

4) Brösamlen-Zeeb, Ueber den Wert von Bluntuntersuchungen bei der Durchführung einer Tuberkulinkur. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 118.

5) Möwes, Die chronische Lymphozytose im Blutbild als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 120.



Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Lymphozytosenfrage bisher noch keineswegs völlig bei der Lungentuberkulose geklärt ist, weder was Diagnose noch was Prognose anbetrifft.

Ueber das Verhalten der eosinophilen Zellen bei der Lungentuberkulose können wir uns kürzer fassen, da hier nennenswerte Meinungsverschiedenheiten nicht bestehen. Schon seit den Untersuchungen Zappert's[1]), der das eosinophile Blutbild bei fast allen Erkrankungen studiert hat, wissen wir, dass in den vorgeschrittenen Stadien der Tuberkulose eine merkliche Abnahme dieser Zellart nachweisbar ist, sie sich demnach grade umgekehrt verhalten wie die neutrophilen Leukozyten, was Pappenheim[2]) veranlasst hat, von einem funktionellen Antagonismus zwischen neutrophilen und eosinophilen Zellen zu sprechen. In jüngster Zeit ist das Interesse für diese Zelltype wieder mehr in den Vordergrund gerückt durch die Arbeiten von Brösamlen[3]), Schenitzky[4]), Gelbart[5]) u. a. Brösamlen fand nämlich in all den Fällen, die auf Tuberkulineinspritzungen positiv reagierten, sei es in einer Störung des allgemeinen Wohlbefindens und Steigerung der Körperwärme, sei es mit einer deutlichen Herdreaktion, neben einer neutrophilen Leukozytose eine merkliche Eosinophilie, die sich unmittelbar an die Injektion, mitunter sogar vor den erwähnten Allgemeinerscheinungen anschloss und mehrere Stunden bis einen Tag anhielt. Bei den Fällen dagegen, die auf Tuberkulin negativ reagierten, konnte er eine Vermehrung nicht feststellen. Er setzt daher die Eosinophilie der Allgemein- und Fieberreaktion an klinischer Bedeutung gleich, indem er sie gleichfalls als anaphylaktischen Folgezustand auffasst. Da er ferner in einigen Fällen mit offensichtlicher subjektiver und objektiver Besserung gleichfalls eine deutliche Eosinophilie auftreten sah, glaubt er sich berechtigt, im Verhalten der eosinophilen Zellen einen Gradmesser für die Wirkung der Tuberkulintherapie zu erblicken.

Schenitzky, der diese Resultate Brösamlen's an 14 Fällen nachgeprüft hat, fasst gleichfalls das Auftreten einer Vermehrung der eosinophilen Zellen nach Injektion von Tuberkulin als Zeichen der Besserung auf, hält aber das gänzliche Fehlen der Eosinophilen bzw. das Ausbleiben einer Vermehrung nicht als Zeichen schlechter Vorbedeutung oder Nichtvertragens der Tuberkulinkur. Von den meisten Autoren wird aber eine Eosinopenie oder ein gänzliches Fehlen dieser Zellart als prognostisch ungünstiges Symptom angesehen.

Von den verschiedensten Gesichtspunkten also hat man sich, wie dieser kurze historische Ueberblick zeigt, bemüht, das Verhalten der verschiedenen weissen Hauptzellarten als wertvolles diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel bei der Lungentuberkulose zu verwenden.

---

1) Zappert, Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blut. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23.

2) Pappenheim, Technik der klinischen Blutuntersuchung. Berlin 1911.

3) Brösamlen, l. c., ausserdem: Ueber das Verhalten der weissen Blutkörperchen, insbesondere der eosinophilen Leukozyten bei probatorischen Tuberkulininjektionen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 115.

4) Schenitzky, l. c.

5) Gelbart, Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1912.



Eigene Untersuchungen.

Es wurden im ganzen bei 82 Kranken Blutuntersuchungen angestellt und zwar

1. 12 bei Leuten, die wegen Verdachts eines tuberkulösen Lungenleidens in die Beobachtungsstation eingewiesen waren, bei denen aber die genaue Beobachtung und Untersuchung keine Lungenerkrankung ergab. Sie sind unter der Rubrik „Nicht lungenkrank" geführt.

2. 22 Untersuchungen bei klinisch festgestellten Bronchitiden, die draussen in der überwiegenden Mehrzahl als echte Tuberkulose angesehen worden waren. 3 dieser Fälle waren ausserdem mit deutlicher Bronchiektasenbildung und Emphysem kompliziert.

3. 48 Untersuchungen bei klinisch, röntgenologisch und mit wenigen Ausnahmen auch bakteriologisch nachgewiesenen Tuberkulosen. Diese wurden nach dem Fränkel-Albrecht'schen[1]) Schema in 3 Unterabteilungen geschieden und zwar bedeutet:

1. Stadium: vorwiegend chronisch fibröse, zirrhotische Formen; kein oder sehr geringer Katarrh, kein Fieber, leidlich gutes Allgemeinbefinden.

2. Stadium: vorwiegend knotig bronchiale, infiltrative Form, mässige katarrhalische Reizerscheinungen, meist subfebrile Temperaturen besonders gegen Abend, Allgemeinbefinden leicht gestört.

3. Stadium: vorwiegend käsig-pneumonische, meist kavernöse Form, starker Katarrh, reichlicher eitriger Auswurf, Fieber, oft remittierend, schlechter Allgemeinzustand, geringe Esslust, frequenter Puls.

Bei der Abgrenzung dieser einzelnen Stadien von einander leistete die Röntgenplatte, die in jedem Falle angefertigt wurde, recht wertvolle Dienste, doch wurde, um dies zu betonen, die Diagnose niemals aus dem Röntgenbild allein, sondern stets unter Berücksichtigung aller übrigen Symptome gestellt.

Die einzelnen weissen Blutkörperchenarten wurden nach ihrer Zusammengehörigkeit in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Lymphozyten (grosse und kleine)
2. neutrophile Leukozyten und ihre Stammformen (Mastzellen, Uebergangsformen)
3. eosinophile Zellen.

Als Normalzahlen galten folgende Werte:

Gesamtleukozytenzahl in 1 cmm 5—8000, davon entfallen auf die:
Lymphozyten: 1100—2240 (22—28 pCt.)
Leukozyten: 3500—6000 (70—75 pCt.)
eosinophile Zellen: 100—320 (2—4 pCt.)

Diese Zahlen, die für „Normalzahlen" allerdings recht grosse Schwankungen aufweisen, entsprechen mit unbedeutenden Abweichungen denen von Ehrlich, Nägeli, Pappenheim und anderen angegebenen

1) Kongress für innere Med. 1910.



Durchschnittswerten, stimmen aber nicht mit den Steffen'schen Zahlen[1]) überein, der bei einem Durchschnittswert der Gesamtleukozytenzahl von 5500 als Normalwerte für die neutrophilen Leukozyten 3575—3850, für die Lymphozyten 1100—1375 annimmt, die Grenzen also viel enger zieht. Denn dieses Verfahren scheint mir deswegen nicht berechtigt, da 1. schon bei Gesunden (unabhängig von der Nahrungsaufnahme oder einer stärkeren körperlichen Anstrengung) Schwankungen der weissen Blutkörperchen vorkommen, also eine gewisse physiologische Breite anerkannt werden muss, andererseits alle Fehlerquellen gerade bei der Blutkörperchenzählung, auch bei der exaktesten Methodik, niemals ganz ausgeschlossen werden können. Infolgedessen habe ich einen grösseren Spielraum als Steffen bei den Normalwerten angenommen und erst Werte als pathologisch erhöht angesehen, die über 8000 lagen.

Die Blutuntersuchungen selbst wurden in der Weise ausgeführt, dass den Leuten morgens nüchtern im Bett Blut aus den Ohrläppchen (nach vorhergehender sorgfältiger Reinigung) entnommen wurde, die roten und weissen Blutkörperchen in der Thomas Zeiss'schen Zählkammer ausgezählt und gleichzeitig mehrere Blutausstriche angefertigt wurden, die nach May-Grünwald gefärbt wurden. Das Prozentverhältnis der einzelnen Blutkörperchenarten wurde dann in der bekannten Weise ermittelt; ausserdem wurde in jedem einzelnen Falle der Hämoglobingehalt nach Sahli bestimmt.

Ich will gleich an dieser Stelle bemerken, dass im Verhalten der roten Blutkörperchen und des Hgl.-Gehaltes zwischen der Bronchitis und der beginnenden fieberlosen Tuberkulose im 1. Stadium keine irgendwie erhebliche Differenzen bestanden, (die Werte waren normal oder annähernd normal), dass dagegen, wie ja allgemein bekannt ist, bei der Tuberkulose im 3. Stadium und ganz besonders in den Fällen, die kurze Zeit später zum Exitus kamen, der Hgl.-Gehalt sehr stark verminder und die roten Blutkörperchen bis beinahe auf die Hälfte reduziert waren. Die extremsten Werte zeigte ein Fall, der am Tage nach seiner Einlieferung starb; Hgl.-Gehalt 44 pCt., rote Blutkörperchen 2096000.

Die Ergebnisse in den Verhalten der weissen Blutkörperchen sind der Kürze und Uebersichtlichkeit halber nicht in jedem Falle einzeln aufgeführt, sondern die Befunde sind in Tabellenform nach bestimmten Gesichtspunkten vereinigt. Zum Verständnis derselben sei Folgendes vorausgeschickt:

In den Tabellen I—IV ist unter Zugrundelegung der oben angegebenen normalen Werte für die absoluten Zahlen zusammengestellt, wie oft — absolute und prozentualiter auf die Zahl der untersuchten Fälle berechnet — bei den verschiedenen Erkrankungen die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen und die einzelnen Arten normale Werte zeigten, bzw. vermehrt oder vermindert waren, und ausserdem besonders angeführt, wie oft diese Vermehrung nur eine der beiden weissen Hauptzellarten allein (Lymphozyten, neutrophile Leukozyten) oder beide zusammen betraf.

1) Steffen, l. c.



In der Tabelle V sind die jeweiligen Durchschnittswerte angegeben, berechnet aus den gefundenen absoluten Zahlen.

Tabelle V zeigt unter den gleichen Gesichtspunkten wie die Tabellen I—IV, wie oft das relative Blutbild ein normales war, bzw. in dem einen oder anderen Sinne (relative Lymphozytose, Leukozytose, Eosinophilie, Eosinopenie) verschoben war.

In der Tabelle VII sind die relativen Durchschnittswerte der einzelnen Blutkörperchenarten aufgeführt.

Tabelle I—IV und VI drücken demnach die Häufigkeit, Tabelle V und VII den durchschnittlichen Grad der Vermehrung, absolut und relativ, aus.

A. Absolute Zahlenwerte.

Tabelle I.

	Gesamtleukozytenzahl		
	Normal	Vermehrt	Vermindert
Nicht lungenkrank (12 Fälle)	5 = $41\frac{2}{3}$ pCt.	6 = 50 pCt.	1 = $8\frac{1}{3}$ pCt.
Bronchitiden (22 Fälle)	8 = $36\frac{2}{3}$ „	14 = $63\frac{1}{3}$ „	—
Tuberkulose I. Stadium (12 Fälle) . . .	4 = $33\frac{1}{3}$ „	8 = $66\frac{2}{3}$ „	—
„ II. „ (24 „) . . .	4 = $16\frac{2}{3}$ „	20 = $83\frac{1}{3}$ „	—
„ III. „ (12 „) . . .	3 = 25 „	8 = $66\frac{2}{3}$ „	1 = $8\frac{1}{3}$ pCt.

Tabelle II.

	Lymphozytenzahl				
	Normal	Vermindert	Einseitig vermehrt	Lymphozyten + Leukozyten vermehrt	Demnach insgesamt vermehrt (Spalte 3 u. 4)
	1	2	3	4	5
Nicht lungenkrank . .	7 = $58\frac{1}{3}$ pCt.	—	3 = 25 pCt.	2 = $16\frac{2}{3}$ pCt.	5 = $41\frac{2}{3}$ pCt.
Bronchitiden	9 = $40\frac{2}{3}$ „	—	4 = $18\frac{2}{3}$ „	9 = $40\frac{2}{3}$ „	13 = $59\frac{1}{3}$ „
Tuberkulose I. Stadium	5 = $41\frac{2}{3}$ „	—	2 = $16\frac{2}{3}$ „	5 = $41\frac{2}{3}$ „	7 = $58\frac{1}{3}$ „
„ II. „	11 = $45\frac{2}{3}$ „	—	—	13 = $54\frac{1}{3}$ „	13 = $54\frac{1}{3}$ „
„ III. „	3 = 25 „	2 = $16\frac{2}{3}$ pCt.	1 = $8\frac{1}{3}$ „	6 = 50 „	7 = $58\frac{1}{3}$ „

Tabelle III.

	Zahl der neutrophilen Leukozyten				
	Normal	Vermindert	Einseitig vermehrt	Leukozyten + Lymphozyten vermehrt	Demnach insgesamt vermehrt (Spalte 3 u. 4)
	1	2	3	4	5
Nicht lungenkrank . .	10 = $83\frac{1}{3}$ pCt.	—	—	2 = $16\frac{2}{3}$ pCt.	2 = $16\frac{2}{3}$ pCt.
Bronchitiden	12 = $54\frac{1}{3}$ „	—	1 = 5 pCt.	9 = $40\frac{2}{3}$ „	10 = $45\frac{2}{3}$ „
Tuberkulose I. Stadium	7 = $58\frac{1}{3}$ „	—	—	5 = $41\frac{2}{3}$ „	5 = $41\frac{2}{3}$ „
„ II. „	4 = $46\frac{2}{3}$ „	—	7 = 29 „	13 = $54\frac{1}{3}$ „	20 = $83\frac{1}{3}$ „
„ III. „	4 = $33\frac{1}{3}$ „	—	2 = $16\frac{2}{3}$ „	6 = 50 „	8 = $66\frac{2}{3}$ „



Tabelle IV.

	Zahl der eosinophilen Zellen		
	Normal	Vermindert	Vermehrt
Nicht lungenkrank	7 = 58 1/3 pCt.	2 = 16 2/3 pCt (2 = 16 2/3 „)*)	3 = 25 pCt.
Bronchitiden	12 = 55 „	7 = 32 „ (4 = 18 2/3 „)	3 = 13 „
Tuberkulose I. Stadium . .	7 = 58 1/3 „	2 = 16 2/3 „ (2 = 16 2/3 „)	3 = 25 „
„ II. „ . .	14 = 58 1/3 „	5 = 20 2/3 „ (4 = 16 2/3 „)	5 = 20 2/3 „
„ III. „ . .	2 = 16 2/3 „	8 = 66 2/3 „ (7 = 58 1/3 „)	2 = 16 2/3 „

*) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Fälle, in denen überhaupt keine eosinophilen Zellen nachgewieseu werden konnten.

Tabelle V.

	Durchschnittswerte der absoluten Zahlen			
	Gesamtleukozytenzahl	Lymphozyten	Leukozyten	Eosinophile Zellen
Nicht lungenkrank . . .	7 808	2370	5 190	248
Bronchitiden	9 089	2350	6 554	185
Tuberkulose I. Stadium .	10 556	3260	7 120	176
„ II. „ .	10 954	2425	8 318	211
„ III. „ .	13 341	2465	10 810	176
Normalwerte	5—8000	1100—2240	3500—6000	100—320

Absolute Zahlen.

1. Die Gesamtleukozytenzahl lag also bei Nichtlungenkranken nur in 41 2/3 pCt. der untersuchten Fälle innerhalb der normalen Werte; in 50 pCt. bestand eine Vermehrung, in 8 1/3 pCt. eine Verminderung. Bei der Bronchitis waren sogar nur in 36 2/3 pCt. die Werte normal, in 63 1/3 pCt. dagegen erhöht. Der Grad dieser Erhöhung bei den Nichttuberkulösen war aber nur geringfügig (Durchschnittswerte 7808 — d. h. sogar innerhalb der normalen Grenze — bzw. 8089). Bei den Tuberkulösen war im Gegensatz hierzu neben der Häufigkeit der Grad der Vermehrung viel ausgesprochener; bei einer Vermehrung bei Tuberkulose I von 63 2/3 pCt., Tuberkulose II 83 1/3 pCt., Tuberkulose III 66 2/3 pCt. waren die entsprechenden Durchschnittswerte 10556, 10954, 13341, betrugen also in allen 3 Stadien über 10000.

2. Die absolute Lymphozytenzahl war bei den Nichtlungenkranken in nicht ganz 60 pCt. der untersuchten Fälle normal, einseitig war sie in 25 pCt., zusammen mit den Leukozyten in 16 2/3 pCt., demnach also überhaupt in 41 2/3 pCt. vermehrt. Die Erhöhung war aber auch hier nur gering, der Durchschnittswert betrug 2370, was eine Zunahme gegenüber dem normalen Höchstwert von 2240 von nur etwa 5 pCt. bedeutet. Bei der Bronchitis bestanden fast dieselben Verhältnisse wie



bei den Nichtlungenkranken, normale Werte in $36\frac{2}{3}$ pCt., Erhöhung (einseitig und zusammen mit Leukozyten) in etwa 60 pCt., Durchschnittswert 2350. Bei den Tuberkulösen war die Häufigkeit der Vermehrung in den einzelnen Stadien annähernd die gleiche.

Stadium I einseitig in $16\frac{2}{3}$, zusammen mit Leukozyten in $41\frac{2}{3}$, insgesamt also in $58\frac{2}{3}$.

Stadium II einseitig 0, zusammen mit Leukozyten in $54\frac{2}{3}$ pCt.

Stadium III einseitig in $8\frac{1}{3}$, zusammen mit Leukozyten in 50, insgesamt also in $58\frac{1}{3}$ pCt. der Fälle.

Dagegen bestand im Grad der Vermehrung (im Stadium I um 45 pCt., Durchschnittswert 3260, im Stadium II und III nur um 10 pCt., Durchschnittswert 2425, bzw. 2465) ein deutlicher Unterschied und zwar zugunsten der Tuberkulose im Stadium 1.

3. Die absolute Zahl der neutrophilen Zellen und ihrer Stammformen lag bei den Nichttuberkulösen in $83\frac{1}{3}$ pCt. der Fälle, d. h. in der überwiegenden Mehrzahl, innerhalb der normalen Werte, eine einseitige Vermehrung wurde niemals beobachtet, eine Vermehrung zusammen mit den Lymphozyten in $16\frac{2}{3}$ pCt. Der Durchschnittswert 5190 war nicht erhöht. Bei den Bronchitiden war in 55 pCt. keine Vermehrung, eine einseitige Leukozytose in 5 pCt., (in 1 einzigen Fall), eine Vermehrung zusammen mit den Lymphozyten in etwa 40 pCt. nachweisbar. Der Durchschnittswert betrug 6554 (gegenüber einem normalen Höchstwert von 6000), war also leicht erhöht. Diese Durchschnittswerterhöhung ist zum Teil wohl dadurch zu erklären, dass hierunter auch 2 Fälle gerechnet sind, bei denen infolge einer Komplikation mit der Bronchiektasenbildung, reichlichem eitrigen Auswurf und Fieber eine erhebliche neutrophile Leukozytose von über 12000 bestand. Bei den unkomplizierten Bronchitiden war die höchst beobachtete neutrophile Leukozytenzahl nur 8400. Bei den Tuberkulösen bestand in den einzelnen Stadien ein merklicher Unterschied.

Im Stadium I war keine einseitige Vermehrung, eine solche zusammen mit den Lymphozyten in $41\frac{2}{3}$;

im Stadium II eine einseitige von 29 pCt., eine Vermehrung zusammen mit den Lymphozyten in $54\frac{1}{3}$, insgesamt also in $83\frac{1}{3}$ pCt.;

bei der Tuberkulose im III. Stadium eine einseitige von $16\frac{2}{3}$ pCt. eine Vermehrung mit den Lymphozyten in 50 pCt., zusammen also in $66\frac{2}{3}$ pCt. vorhanden. Die Durchschnittswerte stiegen konform mit dem Grad und der Schwere der Erkrankung. Tuberkulose I: 71,20; Tuberkulose II: 83,18; Tuberkulose III: 108,10.

Während also die Häufigkeit der Vermehrung im II. Stadium eine grössere war, war der Grad der Vermehrung im III. Stadium stärker. Dieser Befund hängt damit zusammen, dass bei 2 der Fälle im III. Stadium infolge der Schwere und des Fortgeschrittenseins der tuberkulösen Erkrankung — sie kamen kurze Zeit nach der Einlieferung zum Exitus — des gesamte Blutleben stark geschädigt war, was sich sowohl in der Abnahme des Hgl.-Gehaltes wie in der starken Verminderung der absoluten Zahlen sämtlicher Blutzellen äusserte. Die genauen Werte lauteten:

	Hgl.-Gehalt	Erythro-zyten	Leukozyten	Lymphozyten	Neutrophile Leukozyten	Eosinophile Zellen
Sch. . . .	57 pCt.	2,85	5500	495 = 9 pCt.	5005 = 91 pCt.	—
Me. . . .	58 „	3,90	4525	317 = 7 „	4208 = 95 „	—

4. Die **eosinophilen Zellen** zeigten eine normale absolute Zahl bei den Nichtlungenkranken in $58^{1}/_{3}$ pCt., in 25 pCt. waren sie vermehrt, in $16^{2}/_{3}$ pCt. vermindert.

Bei den Bronchien waren sie in 55 pCt. normal, in 13 pCt. vermehrt, in 22 pCt. vermindert. Ihre Durchschnittswerte 248, bzw. 185, lagen innerhalb der Normalwerte. Bei den Tuberkulösen im I. und II. Stadium waren die Zahlen ähnlich:

Tuberkulose I normal $58^{1}/_{3}$ pCt., vermehrt 25, vermindert $18^{2}/_{3}$ pCt.,
„ „ II „ $58^{1}/_{3}$ „ „ $20^{2}/_{3}$ „ $20^{2}/_{3}$ „

Bei der Tuberkulose im 3. Stadium war dagegen in der überwiegenden Mehrzahl ($66^{2}/_{3}$ pCt.) eine absolute Eosinopenie bzw. ein gänzliches Fehlen dieser Zellen nachweisbar. Ihr absoluter Durchschnittswert lag aber ebenso wie bei den Tuberkulösen im I. und II. Stadium noch innerhalb der Norm.

B. Relative Zahlen.

Tabelle VI.

	Leukozyten + Lymphozyten			Eosinophile Zellen		
	Normal	Leukozytose	Lymphozytose	Normal	Eosinophilie	Eosinopenie
Nicht lungenkrank	$5 = 41^{2}/_{3}$ pCt.	—	$7 = 59^{1}/_{3}$ pCt.	6 = 50 pCt.	3 = 25 pCt.	3 = 25 pCt.
Bronchitiden . .	13 = 60 „	1 = 4 pCt.	8 = 36 „	$10 = 45^{1}/_{2}$ „	2 = 9 „	$10 = 45^{1}/_{2}$ „
Tuberkul. I. Stad.	$4 = 33^{1}/_{3}$ „	$2 = 16^{2}/_{3}$ „	6 = 50 „	$7 = 58^{1}/_{3}$ „	$1 = 8^{1}/_{3}$ „	$4 = 33^{1}/_{3}$ „
„ II. „	$9 = 37^{1}/_{2}$ „	$11 = 45^{1}/_{2}$ „	4 = 17 „	$8 = 33^{1}/_{3}$ „	$2 = 8^{1}/_{3}$ „	$14 = 58^{1}/_{3}$ „
„ III. „	3 = 25 „	$8 = 66^{2}/_{3}$ „	$1 = 8^{1}/_{3}$ „	$2 = 16^{2}/_{3}$ „	$1 = 8^{1}/_{3}$ „	9 = 75 „

Tabelle VII.

	Durchschnittswerte der relativen Prozentzahlen		
	Leukozyten	Lymphozyten	Eosinophile Zellen
Nicht lungenkrank	66 pCt.	30 pCt.	3 pCt.
Bronchitiden . , ...	70 „	27 „	2,5 „
Tuberkulose I. Stadium . .	68,5 „	29 „	2 „
„ II. „ . .	74,5 „	23,5 „	2 „
„ III. „ . .	80 „	18,5 „	1 „
Normalwerte	70—75 pCt.	22—28 pCt.	2—4 pCt.

Relative Zahlen.

Ein **normales** (relatives) Blutbild fand sich bei den Nichtlungenkranken in 41,5 pCt., bei den Bronchitiden in 60 pCt., bei Tuberkulose im I. Stadium in $33^{1}/_{3}$ pCt., d. h. in einem Drittel der Fälle, im II. Stadium in 37,5 pCt., im III. Stadium nur in 25 pCt. ($^{1}/_{4}$ der Fälle). Eine Ver-



schiebung zugunsten der Lymphozyten (relative Lymphozytose) bestand bei Nichtlungenkranken in fast 60 pCt. ($^3/_5$ aller Fälle), bei einem Durchschnittswert von 30 pCt. der Gesamtleukozytenzahl. Bei den Bronchitiden in 36 pCt. der Fälle mit einem Durchschnittswert von 27 pCt. (gleichfalls auf die Gesamtleukozytenzahl bezogen). Bei der Tuberkulose nahm die relative Lymphozytose mit der Schwere der Erkrankung ab; I. Stadium in 50 pCt., im II. Stadium in 17 pCt., im III. Stadium nur in $8^1/_3$ pCt. (ein einziger Fall). Die relativen Durchschnittswerte verhielten sich in demselben Sinne, sie betrugen im I. Stadium 29 pCt., im II. Stadium 23,5 pCt., im III. Stadium nur 18,5 pCt., der Gesamtleukozytenzahl. Eine durchschnittliche nur ganz geringfügige Vermehrung war also bei der Tuberkulose nur im I. Stadium vorhanden.

Eine Verschiebung des Blutbildes zugunsten der neutrophilen Leukozyten (relative Leukozytose, bzw. Neutrozytose) konnte bei den Nichtlungenkranken überhaupt nicht, bei den Bronchitiden in 1 Falle (5 pCt.) festgestellt werden; die Durchschnittswerte betrugen 66 und 70 pCt., waren also leicht vermindert bzw. lagen gerade an der unteren Grenze der Normalwerte. Bei den Tuberkulösen war dagegen in allen Stadien und zwar in der Häufigkeit mit der Schwere des tuberkulösen Prozesses zunehmend, eine relative Leukozytose nachweisbar, im I. Stadium $16^2/_3$, im II. Stadium 45,5, im III. Stadium in $66^2/_3$ der untersuchten Fälle, ihr Durchschnittswert stieg gleichfalls mit der Schwere der Erkrankung (im I. Stadium 68,5, im II. Stadium 74,5, im III. Stadium 30 pCt.), war aber nur im III. Stadium wirklich erhöht, im I. Stadium dagegen eher etwas vermindert.

Ein normales Verhalten der eosinophilen Zellen war bei Nichtlungenkranken, Bronchitiden und Tuberkulose im I. Stadium in der Hälfte, bei Tuberkulose im II. Stadium in $^1/_3$, bei Tuberkulose im III. Stadium nur in $^1/_6$ aller Fälle nachzuweisen. Eine Veränderung im Sinne einer relativen Eosinophilie bestand bei den Nichtlungenkranken in $^1/_4$ der Fälle (25 pCt.), bei den übrigen in nicht ganz 10 pCt. Eine deutliche Eosinopenie, die mehr als die Hälfte aller Fälle betraf, war bei der Tuberkulose im II. Stadium ($58^1/_3$ pCt.) und am stärksten bei der Tuberkulose im III. Stadium ($^3/_4$ aller untersuchten Fälle) vorhanden. Die Durchschnittswerte waren im III. Stadium erniedrigt (nur 1 pCt. der Gesamtleukozytenzahl), bei den übrigen normal (2—3 pCt. der Gesamtzahl).

Bei der Zusammenstellung der Resultate der verschiedenen Tabellen kommen wir zu folgenden Schlussfolgerungen:

Bei den Nichtlungenkranken war die absolute Zahl und das relative Verhältnis der einzelnen weissen Blutkörperchenarten in nicht ganz der Hälfte der Fälle normal, in den übrigen Fällen bestand vorwiegend eine, wenn auch nur geringfügige absolute Lymphozytenvermehrung (um 5 pCt.) und eine leichte relative Lymphozytose bei wechselndem Verhalten der eosinophilen Zellen.

Bei der Bronchitis waren in einem Drittel der Fälle die absoluten Zahlenwerte, in $^3/_5$ die relativen Werte normal. Die absolute Ver-

mehrung betraf hier sowohl Lymphozyten wie Leukozyten, erstere aber bedeutend häufiger, betrug aber ebenso wie bei Nichtlungenkranken graduell nicht mehr als 5 pCt. Die eosinophilen Zellen zeigten kein typisches Verhalten, sie verhielten sich entweder normal, oder waren — absolut und relativ — leicht vermehrt oder vermindert.

Bei Tuberkulose im I. Stadium waren die absoluten und relativen Zahlen nur in $^1/_3$ der untersuchten Fälle unverändert, in $^2/_3$ war eine Vermehrung der absoluten Lymphozytenzahlen, meist aber zusammen mit der absoluten Leukozytenzahl nachweisbar; der Grad der absoluten Vermehrung war bei den Lymphozyten recht erheblich, um 45 pCt., bei den Leukozyten dagegen nur 10 pCt., eine Verminderung der absoluten Leukozytenzahl bestand niemals. Eine Verschiebung im Blutbild zugunsten der Lymphozyten konnte in 50 pCt. der Fälle festgestellt werden, sie war aber graduell nur sehr geringfügig (Gesamtleukozytenzahl von 29 pCt. gegenüber dem zulässigen normalen Höchstwert von 28 pCt.). Die eosinophilen Zellen zeigten kein konstantes Verhalten, im Durchschnitt waren die Werte normal.

Bei der Tuberkulose im II. Stadium waren die absoluten Werte in $16^2/_3$ pCt. unverändert, das relative Blutbild in 37,5 pCt. Die absoluten Werte waren also in $83^1/_3$ pCt. teils einseitige, teils zusammen mit den Lymphozyten erhöht, die absoluten Durchschnittswerte waren bei beiden Zellarten erhöht (bei den Leukozyten um 20, bei den Lymphozyten um 10 pCt.). Im relativen Blutbild bestand überwiegend eine relative Leukozytose bei normalen Durchschnittswerten. Die eosinophilen Zellen waren in $^3/_5$ der Fälle normal, in den übrigen etwas vermindert.

Bei der Tuberkulose im III. Stadium war nur in $^1/_4$ aller Fälle ein normales absolutes und relatives Blutbild nachweisbar, in den übrigen bestand fast ausschliesslich eine absolute und relative Neutrozytose und eine deutliche Eosinopenie. Die absolute Lymphozytenzahl war ebenfalls im Durchschnitt leicht vermehrt, trotzdem eine relative Lymphopenie bestand.

Zusammenfassung.

1. Die Gesamtleukozytenzahl war in allen Stadien der Tuberkulose erhöht und zwar um so mehr, je vorgeschrittener der Prozess war.

2. Die absolute Lymphozytenzahl war ebenso bei den Nichttuberkulösen wie bei den Tuberkulösen erhöht, graduell aber nur in nennenswerter Weise bei Tuberkulösen im I. Stadium; eine relative Lymphozytose erheblicheren Grades konnte dagegen nirgends, auch nicht bei den Tuberkulösen im 1. Stadium nachgewiesen werden.

3. Die absolute Leukozytenzahl war bei Tuberkulösen — sowohl einseitig wie zusammen mit den Lymphozyten — häufiger erhöht als bei den Nichttuberkulösen, ihr Grad ging ebenso wie die Leukozyten im allgemeinen konform mit der Schwere des tuberkulösen Prozesses.

4. Die eosinophilen Zellen zeigten nur bei Tuberkulose im III. Stadium, wo sie absolut und relativ, in der Mehrzahl der Fälle deutlich vermindert waren, bzw. gänzlich fehlten, ein typisches Verhalten, sonst war ihr Verhalten inkonstant.



Schlussbemerkungen.

Die neutrophilen Leukozyten und ebenso die eosinophilen Zellen zeigten also, was ihre relative Verschiebung im Blutbild und ihre gleichzeitige absolute Vermehrung, bzw. Verminderung anbetrifft, im grossen und ganzen ein gleichsinniges Verhalten. Während bei den Nichttuberkulösen keine charakteristische Veränderung dieser Zellen nachzuweisen war, konnte bei der Mehrzahl der vorgeschrittenen Tuberkulösen einerseits eine absolute und relative neutrophile Leukozytose, andererseits eine absolute und relative Eosinopenie nachgewiesen werden. Anders dagegen bei den Lymphozyten. Hier ergab sich ein wesentlicher Unterschied in der Weise, dass der deutlichen Lymphozytenvermehrung eine graduell sehr geringe, wenn auch verhältnismässig häufige (in 50 pCt.) relative Lymphozytose gegenüber stand (der Grad der Vermehrung blieb sogar hinter den Werten bei den Nichtlungenkranken zurück), so dass von einer relativen Lymphozytose im Gegensatz zu der wirklichen absoluten Vermehrung der Lymphozyten nicht gesprochen werden kann.

Es fragt sich nun, welche Art der Vermehrung bei der Beurteilung unserer Befunde die wesentlichere ist. Nach Pappenheim ist das ausschlaggebende Symptom für eine Blutveränderung als Folge statthabender Gewebsreizung die elektive Vermehrung einer präformierten weissen Bluttype auf Kosten der anderen Blutelemente, die absolute Vermehrung dagegen nur von sekundärer Bedeutung und gewissermassen mehr zufällig, jedenfalls aber nicht das wesentliche Anzeichen einer bestehenden Hyperplasie eines hämopoetischen Gewebes. Auf unsere Frage angewendet würde demnach der gefundenen Vermehrung der absoluten Lymphozytenzahl keine entscheidende Bedeutung zukommen, da 1. mit ihr meistens auch eine Vermehrung der absoluten Leukozytenzahl verbunden war, und 2. das Hauptkriterium für den elektiven Reiz, nämlich eine ausgesprochene relative Lymphozytose bzw. neutrophile Leukopenie fehlte. Man kann also nach diesen Befunden nicht davon sprechen, dass der Tuberkelbazillus oder seine Toxine eine spezifische, positiv-chemotaktische Wirkung auf die Lymphozyten ausübt. Ebenso wenig kann aber, woran man nach unseren Befunden vielleicht noch eher denken könnte, von einer spezifischen Beeinflussung der neutrophilen Leukozyten durch den Tuberkelbazillus die Rede sein. Denn im vorgeschrittenen Stadium der Tuberkulose, in denen die entzündlichen Folgeerscheinungen (käsiger Zerfall, Ulzeration, Kavernenbildung usw.) in dem Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, ist eine Trennung zwischen der isolierten Wirkung des tuberkulösen Virus und der Misch- bzw. Sekundärinfektion infolge des Zerfalls des Lungengewebes und der hierdurch bewirkten Einschwemmung von Eiterelementen und Bakterien verschiedenster Art in die Blutbahn nicht mehr möglich. Es kann daher ein in diesem Stadium gefundene neutrophile Leukozytose nicht mehr auf die Wirkung des Tuberkelbazillus allein bezogen werden, sondern sie muss durch den bakteriellen Infekt als solchen, gleichgültig durch welche Art von Bakterien sie hervorgerufen ist, bzw. durch die starken Allgemein- und Intoxikationserscheinungen erklärt werden.



Auf Grund dieser Erwägungen sind wir also nicht berechtigt, von einer typischen Beeinflussung und Affinität des Tuberkelbazillus auf eine der beiden weissen Hauptzellen im Blute zu sprechen. Und mit dieser Tatsache verliert das weisse Blutbild viel von seiner Bedeutung als wertvolles, diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung der Tuberkulose. Denn in den Anfangsstadien der Tuberkulose ist seine Veränderung nicht derart charakteristisch, dass man es zur Unterscheidung gegenüber anderen Lungenerkrankungen, spez. gegenüber der Bronchitis oder zur Prognosenstellung im Sinne Steffen's oder Baer-Engelsmann's uneingeschränkt verwenden kann. Und in den vorgeschrittenen Stadien, in denen ja, wie oben auseinander gesetzt, durch die entzündlichen Folgeerscheinungen sowohl das Blutbild wie das gesamte sonstige Krankheitsbild dermassen beeinflusst wird, dass von einer alleinigen Wirkung des Tuberkelbazillus nicht mehr die Rede sein kann, sind wir mit unseren bisherigen Methoden viel besser als mit der hämatologischen Untersuchung imstande, die Art und den Grad der Erkrankung mit Sicherheit zu bestimmen. Hiermit soll aber der Wert der Blutuntersuchung nicht völlig abgeleugnet werden, im Gegenteil, sie kann uns zur Bestätigung und Ergänzung der Diagnose in den vorgeschrittenen Fällen recht gute Dienste leisten, da eine relative + absolute neutrophile Leukozytose und eine Eosinopenie meistens mit der Schwere der Erkrankung gleichen Schritt hält, allerdings mit der Einschränkung, dass in den schwersten, latenten Fällen infolge der allgemeinen Schädigung des Gesamtorganismus eine Verminderung sämtlicher Blutzellen — allerdings bei bestehenbleibender, relativer neutrophiler Leukozytose — auftritt. Aber, um es noch einmal zu betonen, ohne die übrigen Untersuchungsmethoden, speziell ohne die physikalische, röntgenologische und bakteriologische ist das weisse Blutbild zur Diagnosen- und Prognosenstellung speziell im Anfangsstadium der Tuberkulose nicht verwendbar.



III.

Zur funktionellen Venenpulsdiagnostik.

Von

Stabsarzt Prof. Dr. **Reinhard Ohm,**

Assistenten der II. med. Klinik der Kgl. Charité.

(Hierzu Tafeln IV—VII.)

Von den Untersuchern des Venenpulses hat bisher A. Weber, der sich neben dem Lufttransmissionsverfahren auch meiner Methode bedient hat, die Ergebnisse meiner Arbeiten grösstenteils bestätigt. Auch A. Weber erkennt in der photographisch registrierten Venenpulskurve ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens bzw. für die Erkennung von Stauungszuständen, (A. Weber, Ueber den photographisch registrierten Venenpuls, diese Zeitschr., 1917, Bd. 19, H. 1).

Letzthin sind von den Gegnern dieser Auffassung gelegentlich der Aussprache über den Gegenstand in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 17. 3. 1918 gewisse Einwände gemacht worden, denen bereits in der Diskussion entgegengetreten wurde, auf die aber hier noch einmal des Näheren eingegangen werden muss.

Zuvor mögen nachfolgende Eörterungen zur Arbeit A. Weber's im Interesse der Klärung einiger Punkte angebracht sein.

Ich muss Weber recht geben, wenn er die Auffassung des Venenpulses als Manometer ablehnt. Ich gebe zu, dass der Venenpuls ein echtes Manometer nicht ist. Dieses Zugeständnis ist eigentlich schon in meiner Monographie: „Venenpuls und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eigenen Methoden" (Verlag von Aug. Hirschwald, Berlin 1914) enthalten unter anderem z. B. auch in dem Hinweis darauf, dass Bewegungsvorgänge in der Jugularis durchaus nicht immer übereinstimmen mit denen im rechten Vorhof (S. 4 meiner Monographie), was von einem echten Manometer natürlich zu erwarten wäre. Die Betonung der Manometerwirkung meinerseits war zum Teil aus den Angriffen heraus entstanden, die darauf hinzielten, den Venenpuls als ein schlechtes Manometer hinzustellen, das den Vorgängen bei der Herzrevolution nicht genau folgen und daher für die Herzdiagnostik nicht in Betracht kommen könne. Mit meinen Kurvenausmessungen (S. 49—51 meiner Monographie) habe ich nun zeigen können, dass sich die Schwankungen des Venenpulses zu den entsprechenden Phasen der Herzrevolution durchaus gleichmässig konstant verhalten, wie der Vergleich der Venenpuls- mit der gleichzeitig mitregistrierten Tonkurve zuverlässig ergibt. Aus der damit nachgewiesenen Fähigkeit, mit Hilfe der Tonkurve die Venenpulskurve



zuverlässig abzulesen, ist meinerseits eine gute Manometerwirkung hergeleitet worden. Das war irrtümlich und überflüssig, denn die Tatsache, dass der Venenpuls ein Manometer überhaupt nicht ist, entkräftet an sich den Einwand des schlechten Manometers ohne weiteres.

Das aber ändert nichts an meiner Auffassung des Venenpulses als Volumpuls. Denn in der Erkennung dieser Tatsache liegt ja der Inbegriff der von mir angestrebten Diagnostik, liegt Sinn und Zweck gerade meiner Methode, die eine direkte Verzeichnung der Volumschwankungen gestattet. Ausdrücklich habe ich das auch in meiner Monographie (S. 6 Anmerkung; und S. 105 unten) sowie in meinem Aufsatz: Zur Funktionsprüfung des Herzens mit Hilfe des Venenpulses (diese Zeitschr., 1917, Bd. 19) hervorgehoben. Ueber die Natur des Venenpulses dürfte somit Klarheit bestehen.

Der Hauptpunkt und wohl auch der einzige, in dem ich von A. Weber abweiche, ist der Ursprung der diastolischen von mir mit d bezeichneten Anstauung der Venenpulskurve. Folgende Hinweise mögen zur Klärung dieser Frage gegeben werden. Meine Auffassung geht dahin, dass der genannte Anstieg durch ein Moment im Beginn der Diastole erzeugt wird und zwar durch das nach Schluss der Austreibung eintretende Rückwärtsstauen des Aortenblutes und der damit gesetzten thorakalen Drucksteigerung (S. 58—61 meiner Monographie).

A. Weber lehnt diese Auffassung ab mit der Begründung, dass eine Umkehr des Blutes, das den Thorax einmal verlassen hat, nicht angenommen werden kann. Zunächst ist nun das Rückstauen des Aortenblutes, worauf wir die Füllung und Anspannung der Taschenventile zurückführen, nicht identisch mit einer Umkehr des Blutstromes. Auch eine Verlangsamung des Blutstromes kann zu einer Anstauung des Aortenblutes führen. Eine plötzlich eintretende Verlangsamung bedingt eine Aenderung des thorakalen Druckes gegenüber der rapiden Druckabnahme während der Austreibung. Der Einfluss thorakaler Druckschwankungen auf den Venenpuls steht aber jetzt ausser Zweifel.

Offenbar wird Weber in der Ablehnung meiner Erklärung dadurch bestärkt, dass nach ihm die diastolische Schwankung sehr häufig noch während der Systole beginnt. Hierin kann ich jedoch Weber nicht zustimmen. Es kommen beim Venenpuls nicht selten Konfluxionen von Schwankungen vor. Eingehend habe ich dies in meiner Monographie für die Anstauungen D und pr beschrieben (S. 63 und 64 meiner Monographie). Dasselbe kann nun auch eintreten bei der Anstauung d mit der ihr voran gehenden noch in die Systole fallenden kleinen Rückstauungswelle sr (S. 53 meiner Monographie). Es entsteht dann der Eindruck, als ob d noch in der Systole beginnt. Das scheint aber nur so, wie aus dem Vergleich folgender Kurven hervorgeht. In Kurve 1 (Taf. IV) ist sr, wie es gewöhnlich ist, als eigene Schwankung deutlich ausgeprägt und scharf von der nachfolgenden Anstauung d getrennt. Das Pulmonalklappenzäckchen z liegt im Anstieg d und zwar wie immer nach dessen Beginn. In Kurve 2 (Taf. IV) liegen die Verhältnisse ebenso, nur setzt die Anstauung d an der mit * bezeichneten Stelle schon ein, ehe noch sr abgefallen ist. Das ist schon eine Andeutung von Konfluxion; z liegt auch



hier wie stets nach dem Anstieg. In Kurve 3 (Taf. IV) besteht bei der ersten Aufnahme (Bild 1) eine völlige Konfluxion zwischen sr und d, so dass es scheint, als ob d bereits in der Systole an der mit * bezeichneten Stelle beginnt. Bei der Wiederholung der Aufnahme (Bild 2) tritt die Trennung der beiden Bewegungsvorgänge deutlich hervor.

Die Anstauung d beginnt an der mit * bezeichneten Stelle im Beginn der Diastole (vgl. die Tonkurve).

Ich besitze mehrere Kurven von anderen Fällen, die dasselbe demonstrieren, und verweise z. B. auch auf Kurven 7 und 8 (Taf. V), sowie 9, 10, 11 (Taf. VI), 12, 13, 14 und 15 (Taf. VII) dieser Arbeit, aus denen ebenfalls die deutliche Trennung von sr und d hervorgeht. Es ist ausgeschlossen, den Abfall von sr etwa für das Pulmonalklappenschlusszäckchen z zu halten. Die Annahme A. Weber's, wonach die diastolische Erhebung sich aus einer Stauung in den herznahen Venen erklärt, die mit dem Ende der Austreibung einsetzt, weil dem Vorhof und der Vena cava jetzt mehr Blut aus der Peripherie zuströmt, als arterielles den Thorax verlässt und zunächst kein weiterer Abfluss zum rechten Ventrikel möglich ist, ist an sich durchaus verständlich. Sie kann jedoch meines Erachtens deshalb nicht zutreffen, weil dann der Beginn von d gleich nach dem systolischen Kollaps an die Stelle von sr, also stets noch in die Systole fallen müsste. Die kleine Schwankung sr liegt aber zweifellos zwischen dem Ende des Kollapses und dem Beginn der Anstauung d, der nach der Analyse meiner Kurven sicher in den Beginn der Diastole fällt. Auch die Steilheit des Anstieges d spricht für eine gewisse zentrale Kraft der Entstehung. Wollte man für die Herkunft von d nur eine Stauung durch peripheren Zufluss annehmen, so wäre im allgemeinen ein langsames Ansteigen zu erwarten, wie man es meistens bei der Schwankung D sieht, die zweifellos nur durch peripherische Stauung zustande kommt. Für die Entstehung von sr kann die Erklärung Weber's sehr wohl zutreffen. Der Streit um die Herkunft der diastolischen Schwankung ist übrigens unwesentlich und praktisch unwichtig. Im Grossen und Ganzen besteht zwischen A. Weber und mir hinsichtlich der diagnostischen Bewertung des Venenpulses eine einheitliche Auffassung.

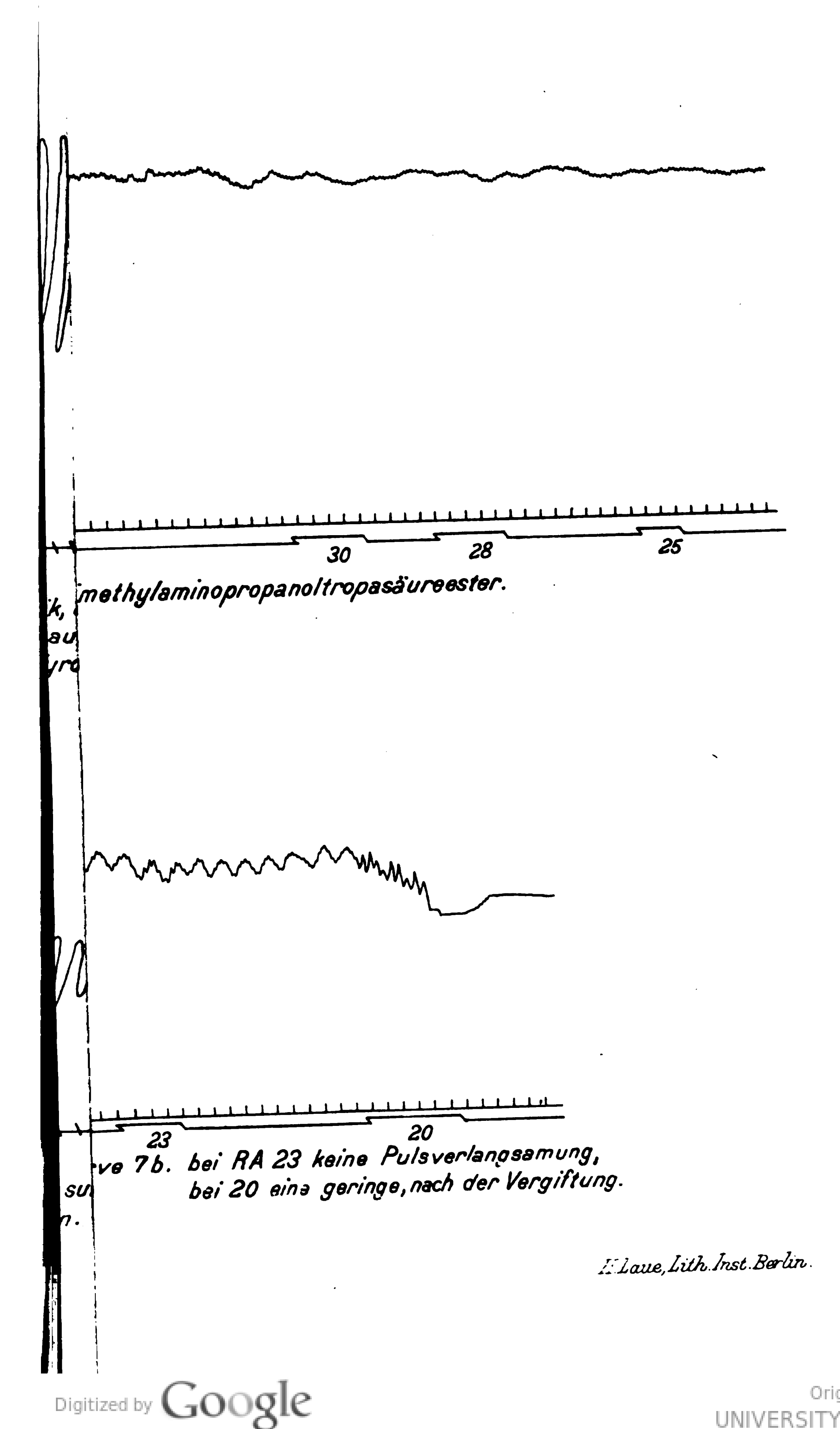
Ich schliesse nun einige Bemerkungen zu den Einwänden an, die von den Gegnern dieser Auffassung gelegentlich der letzten Aussprache in der Berliner med. Gesellschaft gemacht wurden. Es ist unter anderem von Schrumpf behauptet worden, dass die Form der Venenpulskurve sich ändere, je nach dem man die Stelle der Jugularis, von der der Puls abgenommen wird, ändert.

Dieser Einwand ist nun zunächst schon aus dem Grunde haltlos, weil es sich ganz von selbst versteht, dass man von der Stelle der optimalsten Pulsation die Pulsschwankungen abnehmen muss. Das ist beim Venenpuls in der Regel die Bulbusgegend. Auch wenn etwas höher oben registriert wird, erleidet die Kurvenform keine Aenderung, wovon ich mich wiederholt überzeugt habe. Als Beispiel füge ich die Kurven 4, 5 und 6 (Taf. IV) bei, die von einem Mitralfehler stammen. Kurve 4 (Taf. IV) ist am 28. 3. 1918 von der Bulbusgegend an einer bestimmten markierten Stelle aufgenommen. Kurve 5 (Taf. IV) ist 2 cm oberhalb

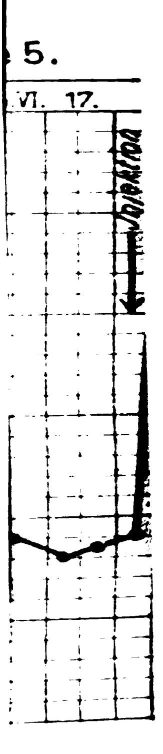


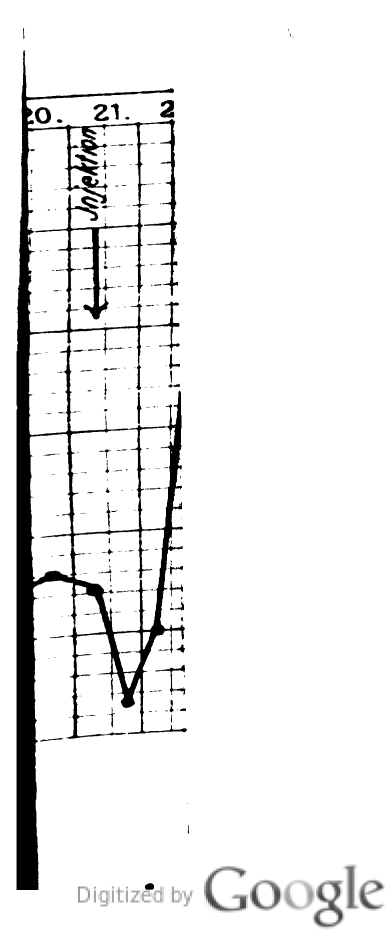
3. Intravenöse Inj
Obere Kurve At

Taf. III.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.


5.
VI. 17.
Injektion


20. 21. 2
Injektion

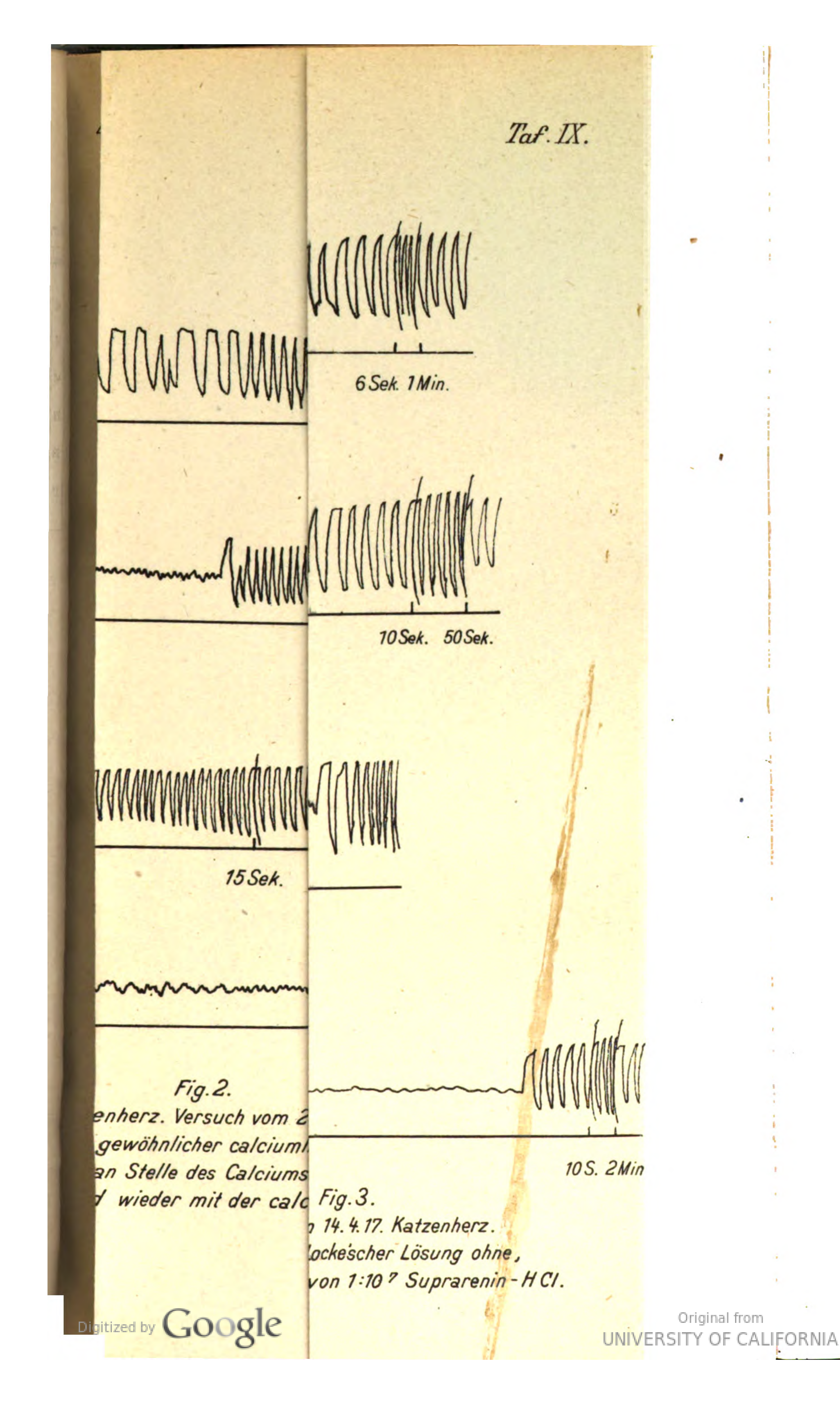


Fig. 2.
enherz. Versuch vom 2
gewöhnlicher calcium
an Stelle des Calciums
d wieder mit der calc

Fig. 3.
n 14. 4. 17. Katzenherz.
Locke'scher Lösung ohne,
von 1:10 7 Suprarenin - H Cl.

jung
eisu.
cam,

Taf. X.

/A

ig. 6.
ndes. Versuch vom 15. 1. 18.
öhnlicher -,
Locke'scher Lösung.

3 Min. 2 M

Fig. 5.
jungen Hundes. Versuch
eisung mit gewöhnlicher-
camphorhaltiger Locke'sc

Zeitsc

dieser Stelle am 3. 4. 1918, und Kurve 6 (Taf. IV) wiederum an der markierten Stelle der Bulbusgegend am 20. 4. 1918 aufgenommen worden. Trotz der verschiedenen Abnahmestellen und zeitlich auseinander liegenden Aufnahmen wird man zugeben müssen, dass kein Unterschied in der Form der Kurven besteht, besonders nicht, was die Abfälle betrifft. Die beigebrachten Kurven sind nur Beispiele. Der Patient ist inzwischen im ganzen 20 mal registriert worden und zwar mit dem Erfolg einer stets sich gleichbleibenden Kurvenform.

Dasselbe zeigt der Vergleich der Kurven 7 und 8 (Taf. V), die von einer Mitralstenose stammen. In der zugehörigen Tonkurve sind infolge der mit starker Dämpfung gemachten Aufnahme die Vorhofschwingungen nicht deutlich zu sehen. Kurve 7 (Taf. V) ist von der Bulbusgegend der Jugularis interna aufgenommen, Kurve 8 (Taf. V) dagegen von der ganz isoliert pulsierenden Vena jugularis externa.

Auch hier ist kein Unterschied in der Form, nur sind die Schwankungen der Jugularis externa nicht so gross. Ich habe an einer Reihe weiterer Fälle nochmals Nachprüfungen vorgenommen, derart, dass die Patienten wochenlang fast täglich registriert wurden, mit dem Ergebnis, dass eine Aenderung der Kurvenform nicht gefunden werden konnte, obschon von verschiedenen Stellen der Bulbusgegend der Venenpuls abgenommen wurde. Von einem dieser Fälle mit vertieftem diastolischen Abfall, der von einer Mitralinsuffizienz stammt, bringe ich in Kurven 9, 10 und 11 (Taf. VI) Beispiele. Kurve 9 wurde am 15. 6. 1918, Kurve 10 am 22. 6. 1918, Kurve 11 am 26. 6. 1918 gewonnen. Auch die übrigen Aufnahmen, die ich hier nicht sämtlich bringen kann, zeigen dieselbe Form, insbesondere den vertieften diastolischen Abfall. Die Kurven sind mit verschiedener Lichthebellänge gezeichnet. Das Verhältnis des diastolischen Abfalls zum systolischen bleibt jedoch immer gleich.

Dasselbe gilt von dem verkürzten diastolischen Abfall, vgl. die Kurven 12 und 13 (Taf. VII), die ebenfalls von einem Patienten mit Mitralfehler stammen. Kurve 12 ist am 14. 6. 1918, Kurve 13 am 18. 6. 1918 aufgenommen.

Diese Befunde widerlegen die Behauptung, die Venenpulskurve sei unzuverlässig, weil ihre Form sich ändere mit der Aenderung der Abnahmestelle. An jenem Einwande der gegnerischen Seite ist nun zweifellos auch die Registriermethode des Lufttransmissionsverfahrens schuld. Ich habe in meiner Monographie (S. 3 und 4) eingehend auf die Fehlerquellen dieser Methode für die Venenpulsregistrierung und die Vorzüge der direkten Uebertragung hingewiesen (vgl. auch meinen Aufsatz: Zur Funktionsprüfung des Herzens mit Hilfe des Venenpulses; diese Zeitschr., 1917, Bd. 19). An dieser Stelle sei das noch einmal nachdrücklichst hervorgehoben.

Die Ueberlegung, dass der Venenpuls kein Druckpuls, sondern ein Volumpuls ist, macht das leicht verständlich. Die Erkennung dieser Tatsache gab mir den Anstoss, das Lufttransmissionsverfahren zu verlassen und ein direktes Uebertragungsverfahren auszuarbeiten. Dass die damit gewonnenen Kurven gut und übersichtlich werden, dürfte wohl kaum zu bestreiten sein. Aber das ist nicht die Hauptsache. Mit meiner



Methode lassen sich die Volumschwankungen am sichersten und genauesten verzeichnen. Ein mit der Venenwand verbundenes Spiegelchen muss den Kaliberschwankungen der Vene genau folgen. Dagegen ist wohl kaum ein Einwand zu erheben.

Demgegenüber hat das Verfahren der Luftübertragung eine Reihe von Nachteilen. Zunächst werden die Volumschwankungen der Jugularis in dem Uebertragungsschlauch des Registriersystems in Druckschwankungen übergeführt, was an sich schon unvorteilhaft ist. Dann können durch das System selbst, wenn es nicht in absoluter Ruhe ist, künstliche Schwingungen in die Kurve hineingebracht werden z. B. durch Schwankungen des Schlauchs. Es muss ferner das Uebertragungssystem absolut dicht sein. Schon die geringsten Undichtigkeiten, wie sie an verschiedenen Stellen leicht entstehen können, aber nicht immer leicht festzustellen sind, ergeben natürlich falsche Kurven. Der Hauptnachteil jedoch ist die Abnahme der Pulsschwankungen mit einem Trichter oder einem anderen Rezipienten. Wieviel Belastung kann die dünn- und zartwandige Jugularis, deren Inhalt ja unter einem kaum nennenswerten Druck steht vertragen?

Wie ist das mit Sicherheit abzuschätzen? Weiter ist es schwer, den Rezipienten, der stets ein gewisses Gewicht hat, und besonders gestützt sein muss, in eine gleichmässig feste Lage zur Vene zu bringen, Man wird entgegnen, dass alle diese Fehlermöglichkeiten bei entsprechender Sorgfalt vermieden werden können. Das mag sein. Jedenfalls fehlt die Sicherheit, dass sie wirklich vermieden werden. Bei meinem Verfahren hingegen werden diese Fehler und Nachteile sicher vermieden, weil die Volum- und Kaliberschwankungen direkt aufgezeichnet werden. Mit dieser Methode lassen sich ausserdem schon die geringsten Pulsationen verzeichnen, die man mit einem Trichter oder einem anderen bei der Lufttransmission gebräuchlichen Rezipienten überhaupt nicht mehr abnehmen kann. Zur bequemen Handhabung der Methode gehört allerdings die von mir konstruierte Einrichtung, wozu das Untersuchungsbett, die Art der Lichtführung, die Spiegelaufstellung usw. zählt (vgl. meine Monographie, I. Teil, Methodik).

Als weiteren Beweis dafür, dass man mit Hilfe der Venenpulskurve sehr wohl die mechanische Arbeitsleistung des Herzens beurteilen kann, füge ich einen auf der hiesigen Klinik beobachteten Fall von Mitralinsuffizienz an, über den Folgendes zu berichten ist.

Aus der Krankheitsgeschichte des 19 Jahre alten Patienten ist hervorzuheben, dass er früher stets gesund, mit 16 Jahren einen akuten Gelenkrheumatismus durchmachte. Er war mehrere Wochen bettlägerig. Dezember 1917 erkrankte er an einer Halsentzündung, und im Anschluss daran wiederum an schwerem fieberhaften Gelenkrheumatismus, sowie mit Stichen und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Dauer 6 bis 8 Wochen. Dann allmähliche Besserung der rheumatischen-, aber Zunahme der Herzbeschwerden, wozu sich Atemnot und Herzklopfen bei körperlichen Anstrengungen gesellen. Zwecks genauerer Herzuntersuchung erfolgte am 25. 4. 1918 Aufnahme auf der Beobachtungsstation der hiesigen Klinik.



Objektiver Befund: Patient ist mittelgross, mittelkräftig gebaut und gut genährt. In der Ruhe ergibt die äussere Besichtigung nichts besonderes. Nach körperlichen Anstrengungen (10 Kniebeugen) tritt merkliche Zunahme der Puls- und Atmungsfrequenz auf.

Keine Stauungserscheinungen. Lungenbefund normal, keine Leber- oder Milzschwellung; keine Albuminurie; Nervensystem ohne krankhaften Befund.

Kreislauforgane: Die Inspektion der Herzgegend ergibt nichts auffallendes, Herz- oder Spitzenstoss weder sichtbar noch fühlbar. Aktion regelmässig — 90 in der Minute —; Herz nach links etwas, nach rechts deutlich vergrössert. Im Röntgenbild mitrale Konfigurationen. Ueber der Herzspitze und im 3.—4. Interkostalraum links ein mittellautes ziemlich langes systolisches Geräusch. II. Pulmonalton leicht akzentuiert. In Rückenlage deutliches Pulsieren der Jugularvenen. Radialpuls von mittlerer Füllung und Spannung. Blutdruck 112/72 mm Hg nach Riva-Rocci (Auskultationsmethode).

Eine medikamentöse Herztherapie wird zunächst nicht eingeleitet. Am 28. 4. 1918 wird eine Venenpulskurve gemacht. Pulsabnahme an einer markierten Stelle der Bulbusgegend. Das entstandene Bild stellt Kurve 14 (Taf. VII) dar. Das Auffallendste in der Kurve ist der abnorme lange Abfall in der Diastole (mit punktierter Linie markiert) bei kleiner Vorhofwelle *pr*.

Am 6. 5. 1918 zweite Venenpulsaufnahme: Abnahmestelle 2 cm oberhalb der markierten Stelle der Bulbusgegend. Die Form des Venenpulses ist dieselbe wie bei der am 28. 4. 1918 aufgenommenen Pulskurve, wie Kurve 15 (Taf. VII) zeigt.

Am 7. 5. 1918 Einleitung einer Digitaliskur. Patient erhält innerhalb 11 Tage im ganzen 2,1 g Pulvis folior. Digital. Beendigung der Kur am 17. 5. 1918. An diesem Tage wird eine neue Venenpulsaufnahme gemacht. Abnahmestelle dieselbe wie bei der ersten Aufnahme am 28. 4. 1918. Das entstandene Bild stellt Kurve 16 (Taf. VII) dar. Diese Venenpulskurve unterscheidet sich merklich gegen die Aufnahmen vor der Digitaliskur. Die Vorhofwelle *pr* ist kräftiger, die systolische Entleerung ergiebiger und die diastolische Entleerung kleiner, kurz die Form des Venenpulses ist annähernd normal.

Der Blutdruck beträgt nach der Digitaliskur 114/55 mm Hg Riva-Rocci (Auskultationsmethode).

Die Blutdruckamplitude ist also erheblich gestiegen. Die verbesserte mechanische Leistung drückt sich in der Venenpulskurve deutlich aus. Der beschriebene Fall dürfte als beweiskräftig dafür anzusehen sein, dass aus der Form der registrierten Volumschwankungen des Venenpulses auf die mechanische Leistung des Herzens geschlossen werden darf.



IV.

Aus der medizinischen Klinik und Nervenklinik in Tübingen
(Vorstand: Prof. Dr. Otfried Müller).

Ueber die klinische Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei der Vakzinebehandlung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Otto Brösamlen.**

(Hierzu Tafel VIII.)

Unter Vakzinetherapie versteht man nach dem heutigen Sprachgebrauch die spezifische Behandlung von Infektionskrankheiten mit abgetöteten Bakterienpräparaten. Auf die Einverleibung der Bakterien — auch der abgetöteten, wie Pfeiffer und Kolle nachgewiesen haben — reagiert der Körper mit der Bildung von Schutzstoffen, welche einer erhöhten Zelltätigkeit des Organismus ihre Entstehung verdanken. Die Vakzinebehandlung ist also eine aktive Immunisierung. Sie wurde ursprünglich fast ausschliesslich zur prophylaktischen Immunisierung benutzt, d. h. man gebrauchte sie, um bei einem nichtinfizierten Organismus eine Schutzwirkung zu erzielen. Am bekanntesten ist die Schutzimpfung gegen Cholera und Typhus geworden. Sie wurde während des Krieges in grossem Massstab angewandt und hat sich praktisch gut bewährt und zweifellos grosse Erfolge gezeitigt.

Es lag nahe, auch bei bereits ausgebrochener Krankheit die Vakzinebehandlung zu versuchen. In der Tat hat es an derartigen Versuchen nicht gefehlt. Ein klassisches Beispiel hierfür bildet die Behandlung Tuberkulöser mit Tuberkulin durch Robert Koch. Er darf als der eigentliche Schöpfer der Bakteriotherapie angesehen werden. Erwähnenswert sind weiterhin die Bestrebungen von C. Fränkel, Petruschky u. a., welche dem Typhus abdominalis auf diese Weise beizukommen suchten.

Die Erfolge, welche man anfangs mit der Vakzinebehandlung erzielte, waren nicht derart, dass sie zur Nachahmung und Fortsetzung der Versuche ermuntert hätten. Die Gründe für den ursprünglichen Misserfolg waren mannigfaltiger Art. Einmal hatte man in der Herstellung der Impfstoffe noch nicht die genügende Erfahrung, sodann bestand weitgehendste Unsicherheit bezüglich der Dosierung und der Aufeinanderfolge der Injektionen. So kam es, dass man trotz genauer klinischer Beobachtung vor üblen Zufällen nie ganz sicher war. Schon Robert Koch hat diesen Missstand empfunden und ihn durch fortlaufende Agglutininbestimmung für die Tuberkulinbehandlung auszuschalten gesucht. Es hat sich aber bald herausgestellt, dass zwischen dem Ausfall der Reaktion und den immunisatorischen Vorgängen im Körper kein Parallelismus be-



stand, so dass damit kein brauchbarer Indikator für die Leitung und Regelung der Behandlung gegeben war.

So war die Lage der Dinge, als Wright mit einer neuen Technik zur Verfolgung der immunisatorischen Vorgänge im Körper an die Oeffentlichkeit trat. Gestützt auf Untersuchungen von Denys und Lecleff fand Wright im Blutserum normaler Menschen Stoffe, welche die Bakterien so beeinflussten, dass sie von den Phagozyten leichter aufgenommen wurden. Diese Stoffe nannte er Opsonine. Mit Hilfe einer komplizierten Technik gelang es ihm, die opsoninische Kraft des Blutes in relativen Zahlen auszudrücken. Indem er nun den Opsoningehalt des Blutserums eines Kranken zu dem eines Gesunden in Beziehung setzte, erhielt er den sogenannten opsoninischen Index, den er bei fortlaufenden Untersuchungen in Kurvenform registrierte. Die Opsoninkurve erschien ihm als objektiver Massstab für den Gehalt des Blutes an antibakteriellen Substanzen und dementsprechend äusserst wertvoll für die Durchführung der Vakzinetherapie. Er hatte nämlich gefunden, dass die Opsoninkurve je nach der Menge der einverleibten Bakterien ein verschiedenes Verhalten zeigte. War die Dosis sehr klein, so stieg die Kurve unmittelbar nach der Injektion leicht an und kehrte im Verlauf weniger Tage wieder zum ursprünglichen Stand zurück. Bei mittelgrosser Dosis kam es im Anschluss an die Einspritzung zunächst zu einem Abfall der Opsoninkurve (sogenannte negative Phase), dem ein stärkerer Anstieg folgte (positive Phase). Sehr grosse Dosen drückten die Opsoninkurve für mehrere Tage unter die Norm herab, die positive Phase blieb ganz aus und erst nach mehreren Tagen war der Ursprungswert wieder erreicht.

Besonders wichtig für die Vakzinebehandlung erschien Wright die Feststellung, dass schon kleine Dosen des Impfstoffs genügten, um immunisatorische Vorgänge im Körper auszulösen, und dass andererseits grosse Dosen häufig eine starke Herabsetzung der antibakteriellen Kraft des Blutes zur Folge hatten. Auf Grund seiner Beobachtungen warnte Wright vor der Verabreichung zu grosser Dosen und vor der Ausführung der Injektion während der negativen Phase.

Die Lehre Wright's ist nicht unangefochten geblieben und hat auch praktisch nicht das gehalten, was man ursprünglich von ihr erhofft hatte. Die Gründe dafür liegen in erster Linie in der schwierigen und zeitraubenden Technik und den vielen Fehlerquellen. Zudem hat sich bei zahlreichen Nachprüfungen gezeigt, dass Erhöhung oder Abfall der Opsoninkurve nicht notwendigerweise mit klinischer Besserung oder Verschlimmerung Hand in Hand zu gehen braucht. Dazu kommt, dass der Opsoningehalt des Blutes bei ein und demselben Menschen auch ohne Vakzinebehandlung starken Schwankungen unterworfen ist. All das schränkt den Wert der Opsoninbestimmungen erheblich ein und hat dazu geführt, dass sich die Vakzinetherapie von der Opsoninlehre Wright's praktisch frei gemacht hat. Dies war von dem Zeitpunkt an möglich, da man über das Wesen der Vakzinetherapie besser wie früher orientiert war und über eine grössere Erfahrung in der Herstellung der Impfstoffe verfügte. Man hatte allmählich gelernt, die Vakzinebehandlung je nach der Lage des Einzelfalles streng individualisierend durchzuführen, und



vermied auf diese Weise die schweren Rückschläge, die man anfangs namentlich bei der Tuberkulinbehandlung infolge unrichtiger Dosierung erlitt.

Erfahrungsgemäss genügt bei den chronischen, mehr oder weniger lokalisierten Krankheitsprozessen, für welche die Vakzinetherapie vorzugsweise in Betracht kommt, die klinische Beobachtung in der Regel vollkommen, um üble Zufälle bei der Behandlung zu vermeiden. Trotzdem bleibt aber der Wunsch bestehen, biologische Kriterien für die Leitung und den Gang der Vakzinebehandlung in die Hand zu bekommen. Es kommt eben nicht bloss darauf an, den Kranken vor Schädigungen zu bewahren, welche sich klinisch ohne weiteres als solche offenbaren. Mindestens ebenso wichtig für eine erfolgreiche Bakteriotherapie ist die Forderung, die Dosierung so zu wählen, wie sie für den Kranken am bekömmlichsten und nutzbringendsten ist. Die Erfüllung dieser Forderung ist bei der stets wechselnden Reaktionsfähigkeit des Organismus nicht leicht. Je nach dem Zustand eines Kranken wird eine ganz verschieden grosse Dosis des Impfstoffs eine für den Heilungsverlauf günstige Reaktion im Körper auszulösen vermögen. Wird die Dosis unrichtig getroffen, so bleibt der Erfolg aus und man muss im Gegenteil mit einer schädigenden Wirkung auf den Krankheitsprozess rechnen. Diese Vorgänge spielen sich häufig unterhalb der Reaktionsschwelle ab, so dass man durch die klinische Beobachtung allein kein zutreffendes Bild von der wahren Sachlage erhält. Es ist deshalb wünschenswert, Kriterien zu haben, welche imstande sind, uns über die immunisatorischen Vorgänge innerhalb des Körpers besser zu orientieren als es die klinische Beobachtung allein zu tun vermag. Komplizierte und zeitraubende Methoden können hierfür praktisch nicht in Betracht kommen, schon allein aus dem Grunde, weil die Untersuchungen der Lage der Dinge nach sehr häufig ausgeführt werden müssen.

An solchen einfachen Methoden hat es bisher gefehlt.

Frühere Untersuchungen von mir (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 115 u. Bd. 118) machten es wahrscheinlich, dass das Blutbild nach den Vakzineinjektionen charakteristische Veränderungen erfährt, welche unter Umständen als Massstab für die Dosierung und die Aufeinanderfolge der Injektionen praktisch verwertet werden können. Zur Klärung dieser Verhältnisse habe ich bei einer Reihe von Kranken, welche mit Vakzineinjektionen behandelt wurden, lange Zeit hindurch regelmässige Blutuntersuchungen vorgenommen. Wir wenden die Vakzinetherapie nur bei chronischen, mehr oder weniger streng lokalisierten Krankheitsprozessen an. Dementsprechend sind allgemeine Bakteriämien, wie Typhus, Pneumonie, Sepsis, Miliartuberkulose, nicht in den Bereich unserer Betrachtung gezogen.

Bei der Durchführung der Behandlung hielten wir streng an dem Grundsatz fest, gröbere Reaktionen nach den Injektionen nach Möglichkeit zu vermeiden. Dementsprechend injizierten wir zu Beginn immer nur geringe Mengen (bei Koli 1—2 Millionen, bei Staphylokokken 20 Millionen Keime) und stiegen langsam und allmählich unter sorgfältiger klinischer Beobachtung des Kranken zu höheren Dosen.



Als Präparat verwandten wir bei allen Kranken, mit Ausnahme einer Epididymitis gonorrhoica, sogenannte Autovakzine. Sie wurde aus dem Bakterienstamm des betreffenden Kranken in folgender Weise bereitet: Von dem isolierten Erreger wird eine 12 stündige Agarkultur angelegt, mit 2—3 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und gut durchgeschüttelt, bis eine möglichst homogene Bakteriensuspension entsteht. Die Aufschwemmung wird sodann zur Abtötung der Bakterien für $^3/_4$ Stunden im Wasserbad auf 56—58° C gehalten, auf Sterilität geprüft und für den Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung mit etwas Karbolsäurezusatz entsprechend verdünnt. Die Zahl der in 1 ccm enthaltenen Keime kann durch besondere Zählmethoden unschwer hinreichend genau festgestellt werden. Wir halten die Verwendung von Autovakzine namentlich bei den Koliinfektionen für unerlässlich, weil erfahrungsgemäss die einzelnen Bakterienstämme grosse Verschiedenheiten in ihrem biologischen Verhalten, insonderheit in ihrer Giftigkeit aufweisen.

Mit den Blutuntersuchungen wurde einige Tage vor Ausführung der ersten Injektion begonnen. In der Regel wurde das Blut zweimal täglich untersucht, meist morgens um 9 Uhr und abends um 6 Uhr. Die Differenzierung erfolgte auf Deckglasausstrichen, welche nach Pappenheim gefärbt waren. Dabei wurden 300 Zellen ausgezählt. Die Leukozytenzahl wurde mit der Türk'schen Zählkammer bestimmt.

Im ganzen habe ich bisher, abgesehen von den schon früher veröffentlichten Tuberkulosefällen 6 mal bei Kolizystitis, je 1 mal bei Kolipyelitis, chronischer Akne (Staphylokokken) und gonorrhoischer Epididymitis, Wochen hindurch die Veränderungen des Blutbildes unter dem Einfluss der Vakzineinjektionen studiert.

Ueber das Ergebnis dieser Untersuchungen wird im folgenden berichtet.

Ganz allgemein lässt sich zunächst folgendes sagen:

Der an einer Koliinfektion erkrankte und spezifisch behandelte Patient zeigt genau dieselbe Blutreaktion wie der mit Staphylokokkenvakzine behandelte Aknekranke und der mit Bazillenemulsion gespritzte Tuberkulöse.

Es bestehen also in dem Verhalten des Blutes im Anschluss an die Vakzineinjektionen bei den verschiedenen chronischen Infektionskrankheiten keine prinzipiellen Unterschiede. Die Veränderungen sind in der Regel recht charakterischer Art. Nach jeder Injektion kommt es mit ziemlicher Regelmässigkeit zu einer mehr oder minder beträchtlichen Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Die Vermehrung setzt schon wenige Stunden nach der Injektion ein und ist auch vorhanden, wenn klinisch nachweisbare Reaktionserscheinungen vollkommen fehlen (Kurve 1, Taf. VIII). Nur in einzelnen Fällen sinkt die Zahl der weissen Blutkörperchen unmittelbar nach der Injektion zunächst unter die Norm und steigt erst dann zu höheren Werten an. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 2—3 Tagen abgeklungen.

An der Vermehrung der weissen Blutkörperchen nehmen in erster Linie die neutrophilen Leukozyten teil. Bei unkomplizierten Fällen



werden aber auch die eosinophilen Zellen in vermehrter Menge in die Blutbahn ausgeschwemmt. Es handelt sich dabei um eine primäre Eosinophilie, die im unmittelbaren Anschluss an die Injektion entsteht und gleichzeitig mit der Neutrophilie in Erscheinung tritt (Kurve 2, Taf. VIII). Scharf zu trennen davon ist die Eosinophilie, welche nicht selten im Verein mit einer Lymphozytose, aber auch ohne eine solche nach dem Abklingen der Reaktion zu beobachten ist (Kurve 3, Taf. VIII).

Diese Erscheinung muss als posttoxischer oder postinfektiöser Vorgang gedeutet werden und ist der Eosinophilie gleichzusetzen, welche wir in der Rekonvaleszenz bei gewissen Infektionskrankheiten (Typhus, Pneumonie) zu sehen gewohnt sind.

So charakteristisch die Veränderungen des Blutbildes bei Kranken sind, so wenig ausgesprochen fand ich sie bei Gesunden. Injektionen von Kolivakzine hatten zwar auch hier eine kurzdauernde neutrophile Leukozytose zur Folge, es blieb aber die sonst so typische Vermehrung der eosinophilen Zellen aus. Dieselbe Beobachtung hatte ich schon früher nach diagnostischen Tuberkulininjektionen bei Gesunden gemacht. Es scheint demnach eine gewisse Sensibilisierung des Organismus für das Zustandekommen der Eosinophilie notwendig zu sein.

Bei meinen Untersuchungen interessierte mich in erster Linie die im unmittelbaren Anschluss an die Vakzineinjektionen auftretende primäre Eosinophilie.

Alle unkomplizierten Fälle zeigen diese Erscheinung so gut wie regelmässig.

Zur Veranschaulichung der verschiedenen Verlaufsmöglichkeiten der Reaktion folgen einige charakteristische Kurven, wobei es als selbstverständlich gilt, dass Abweichungen davon und Uebergänge zwischen den einzelnen Typen vorkommen können.

Den am häufigsten zu beobachtenden Typus zeigt Kurve 4, Taf. VIII). Wenige Stunden nach der Injektion steigt die Zahl der Eosinophilen langsam an, erreicht am Tag danach ihren Höhepunkt und kehrt am dritten Tag langsam zum ursprünglichen Wert zurück.

Einen anderen Typus zeigt Kurve 5, Taf. VIII, welche durch den raschen Anstieg der eosinophilen Leukozyten nach der Injektion und den ebenso raschen Abfall zur Norm gekennzeichnet ist.

Nicht selten sieht man das Bild der Kurve 6, Taf. VIII. Die eosinophilen Zellen werden erst am Tage nach der Injektion in vermehrter Menge in die Blutbahn ausgeschwemmt. Die Reaktion erreicht am zweiten oder dritten Tag ihren Höhepunkt, bleibt 2—3 Tage mit geringen Schwankungen bestehen und klingt dann ab.

Unter Umständen ist die Eosinophilenkurve etwas anders gestaltet, als wir bisher beschrieben haben. Es kann vorkommen, dass die eosinophilen Zellen — oft gleichzeitig mit der Gesamtzahl der Leukozyten — unmittelbar nach der Injektion zunächst unter die Durchschnittszahl sinken und dann erst übernormale Werte erreichen (Kurve 7, Taf. VIII). Diese Beobachtung macht man häufig dann, wenn durch die Injektion deutlichere, klinisch ohne weiteres nachweisbare Reaktionserscheinungen ausgelöst wurden.



So ganz gesetzmässig, wie man nach den bisherigen Ausführungen annehmen könnte, tritt aber die Eosinophilie nicht auf. Wir haben schon früher auf das Ausbleiben der Reaktion bei Gesunden hingewiesen und haben dieselbe Beobachtung bisweilen auch bei Kranken gemacht. Die Ursachen für den negativen Ausfall können verschiedener Natur sein. Die Art der Dosierung und die jeweilige Reaktionsfähigkeit des betreffenden Kranken spielen dabei eine entscheidende Rolle. Auch die Beschaffenheit des Präparates ist für den Ausfall der Reaktion nicht ganz gleichgültig.

Die Menge der einverleibten Bakterien ist für den Ausfall der Reaktion von massgebender Bedeutung. Schon geringe Bakterienmengen sind imstande, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut hervorzurufen. Mittelgrosse Dosen bewirken im allgemeinen genau dasselbe. Sehr grosse Dosen haben dagegen nicht nur keine Vermehrung, sondern im Gegenteil eine Verminderung der eosinophilen Zellen zur Folge.

Diese Beobachtungen stehen in vollem Einklang mit den Angaben von Wright, welcher nach der Einverleibung kleiner Bakterienmengen die Opsoninkurve ansteigen sah, während sehr grosse Dosen die antibakterielle Kraft des Blutes herabsetzten.

Die Begriffe gross und klein sind natürlich sehr dehnbar und individuell verschieden zu bewerten. Es kann z. B. ein und dieselbe Bakteriendosis bei einem Patienten prompt die Eosinophilie auslösen und bei einem anderen nicht.

Damit kommen wir zu einem anderen Punkt, nämlich dem Einfluss der Reaktionsfähigkeit des Organismus auf das Zustandekommen der Eosinophilie. Ist die Reaktionsfähigkeit des Körpers gut, so wird man auf die Injektion einer nicht allzu grossen Bakterienmenge einen positiven Ausfall der Reaktion erwarten dürfen. Liegt sie aus irgendwelchem Grunde darnieder, so muss man mit dem Ausbleiben der Eosinophilie rechnen. So vermisst man z. B. die Eosinophile immer dann, wenn der betreffende Patient noch unter dem Eindruck einer vorausgegangenen Injektion steht und hohe Eosinophilenwerte aufweist. Wird zu diesem Zeitpunkt eine neue Injektion vorgenommen, so sinkt die Zahl der eosinophilen Zellen unter Umständen sogar auf unternormale Werte (Kurve 8, Taf. VIII).

Einen weiteren Beweis für die Abhängigkeit der Eosinophilie von dem Reaktionszustand des Körpers bildet die Beobachtung, dass interkurrente, selbst ganz leicht verlaufende Krankheiten das Auftreten der Eosinophilie nach der Injektion hindern bei Dosen, die vorher eine solche zur Folge hatten. Daran vermag auch eine wesentliche Verringerung der einverleibten Bakterienmenge nichts zu ändern. Sie tritt vielmehr erst dann wieder in Erscheinung, wenn bei erneuter Injektion die dazwischen getretene Krankheit abgeklungen ist (Kurve 9, Taf. VIII).

Hin und wieder kommt es auch vor, dass die Vermehrung der eosinophilen Leukozyten gleich zu Beginn der Vakzinebehandlung nach den ersten Injektionen und auch im ganzen weiteren Verlauf dauernd ausbleibt, ohne dass man etwa eine zu hohe Dosierung oder darniederliegende Reaktionsfähigkeit des Organismus hierfür verantwortlich machen



könnte. In solchen Fällen liegt die Schuld unter Umständen in der Beschaffenheit des Präparates. Wir konnten wenigstens bei einem Fall, der sich zunächst bezüglich der Eosinophilie völlig refraktär verhielt, mit einer neu bereiteten Vakzine nach jeder Injektion eine solche erzielen, ohne dass sich in dem Zustand des Kranken mittlerweile etwas geändert hätte.

In das Wesen der Eosinophilie haben die experimentellen Untersuchungen Schlecht's (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1912, Bd. 67) einigermassen Klarheit gebracht. Schlecht fand, dass die eosinophilen Zellen bei der parenteralen Eiweissverdauung eine Rolle spielen. Er misst der Eosinophilie eine „günstige Bedeutung zu, insofern als sie der Ausdruck einer Reaktion des Körpers ist gegen die durch die Zufuhr artfremden Eiweisses sich bildenden toxischen Abbauprodukte, und zwar im Sinne eines schützenden Vorgangs".

Die klinische Erfahrung gibt der Auffassung von der günstigen Bedeutung der eosinophilen Zellen Recht. Wir wissen von den Infektionskrankheiten, dass das vermehrte Auftreten der eosinophilen Zellen im Blut im allgemeinen prognostisch günstig, ihr Verschwinden prognostisch ungünstig zu beurteilen ist. Diese Erfahrungstatsache führt uns weiter zu dem Bestreben, das Verhalten der eosinophilen Zellen bei Vakzineinjektionen in therapeutischer Hinsicht praktisch zu verwerten.

Unsere darauf gerichteten Untersuchungen lassen das Beschreiten dieses Weges aussichtsreich erscheinen. Wir konnten feststellen, dass die eosinophilen Zellen einen brauchbaren Wegweiser für die Leitung der Vakzinebehandlung abgeben, insofern als bei zu hoher Dosierung oder zu kurzen Intervallen zwischen zwei Injektionen die sonst stets beobachtete Eosinophilie ausbleibt. Man vermisst sie ferner auch dann, wenn durch interkurrente Krankheiten oder andere Umstände die Reaktionsfähigkeit des Körpers darniederliegt. Dabei ist besonders wertvoll, dass die Kontrolle des Blutbildes einen wesentlich feineren Indikator darstellt als die genaueste klinische Beobachtung, so dass man zweifellos besser wie früher imstande ist, der Forderung bei der Vakzinebehandlung gerecht zu werden, nicht nur gröbere Schädigungen unter allen Umständen zu vermeiden, sondern die Behandlung so zu führen, wie sie für den Kranken am förderlichsten ist.

Für die Praxis ergeben sich daraus folgende Richtpunkte:

Reagiert ein Kranker auf die Injektion mit einer Vermehrung der eosinophilen Leukozyten, so darf man annehmen, dass man auf dem richtigen Weg ist. Bleibt die Vermehrung aus, nachdem sie vorher vorhanden gewesen war, dann ist Vorsicht am Platze. Man wird nun die Pause zwischen zwei Injektionen verlängern und die Dosis vermindern. Tritt auch jetzt keine Eosinophilie auf und bleibt sie auch bei weiterer Verringerung der einverleibten Bakterienmenge aus, so empfiehlt es sich, mit den Injektionen für längere Zeit auszusetzen, auch dann, wenn äusserlich betrachtet die Injektionen noch gut ertragen werden. Häufig kommt es bei Fortsetzung der Vakzinebehandlung in solchen Fällen früher oder später zu gröberen klinischen Reaktionserscheinungen, die dem Heilungsverlauf sicher nicht förderlich sind. Wird dem Organismus



genügend Zeit zur Erholung gegeben, so spricht er bei erneuter Injektion wie früher mit einer Vermehrung der eosinophilen Zellen an.

Die Ausführung der Blutuntersuchungen gestaltet sich für die Praxis sehr einfach. Es genügt vollkommen, die Zahl der eosinophilen Zellen in gefärbten Deckglasausstrichen festzustellen, wobei, um einigermassen sicher zu gehen, mindestens 300 Zellen berücksichtigt werden müssen. Die Untersuchungen werden am besten zweimal täglich zu bestimmten Zeiten morgens und abends vorgenommen. Dies empfiehlt sich namentlich an den der Injektion folgenden zwei Tagen. In der Zwischenzeit kann man sich indessen auch mit einer einzigen Zählung begnügen. Wie wir uns bei zahlreichen Untersuchungen überzeugt haben, erübrigt sich die jedesmalige Feststellung der Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen, weil dadurch an dem erhaltenen Resultate nichts für die Beurteilung Wesentliches geändert wird.

Unsere Feststellungen müssen selbstverständlich durch weitere systematische Untersuchungen ausgebaut und gesichert werden. Immerhin lassen die bisherigen Ergebnisse die Hoffnung berechtigt erscheinen, dass wir bei der Vakzinebehandlung in der Kontrolle des Blutbildes ein Mittel gefunden haben, das geeignet ist, die klinische Beobachtung zu unterstützen und zu ergänzen und imstande ist, uns über die immunisatorischen Vorgänge innerhalb des Körpers besser zu unterrichten, als es die klinische Beobachtung allein zu tun vermag.

V.

Ueber das Kammerflimmern des überlebenden Warmblüterherzens und seine Beeinflussung.

Ein Beitrag zur Rettungsfrage bei Starkstromunfällen.

Von

H. Boruttau (Berlin).

(Hierzu Tafeln IX und X.)

Prevost und Battelli[1]) haben zuerst angegeben, dass die Mehrzahl der tödlichen Unfälle durch elektrischen Starkstrom auf die Erzeugung von Herzklammerflimmern zurückzuführen ist, welches nach Aufhören der Durchströmung nicht wieder geordneter rhythmischer Tätigkeit Platz macht. Ich habe entgegen den Einreden Jellinek's auf Grund der physikalischen und physiologischen Verhältnisse bei den elektrischen Unfällen, gestützt auf eigene Tierversuche und ein amtliches Material von fast 1200 Fällen den Nachweis geführt, dass die Annahme von Prevost und Battelli zutrifft[2]). Die Rettungsfrage hinsichtlich der bisher tödlich verlaufenden Unfälle spitzt sich somit dahin zu, ob es möglich ist, durch besondere Eingriffe, welche rechtzeitig ausser der selbstverständlich notwendigen, für sich allein aber erfolglosen künstlichen Atmung vorzunehmen sind, das flimmernde oder nach dem Flimmern regungslose Herz wieder zu rhythmischer geordneter Tätigkeit zurückzubringen, so lange die nervösen Zentralorgane noch nicht durch das Stocken der Blutversorgung dauernd unerregbar geworden sind, was immerhin von der verhängnisvollen Stromwirkung ab einige Zeit dauert. Dass die Herzkammern der Nagetiere, insbesondere des Kaninchens vom Flimmern, das durch irgend einen Eingriff erzeugt wurde, sich leicht von selbst wieder erholen, dass dagegen das Klammerflimmern des Hundeherzens meistens irreparabel ist, obwohl auch hier die Vorkammern vielfach weiterschlagen, ist seit den grundlegenden Versuchen von Ludwig und Hoffa mit Elektrisierung, von Cohnheim und v. Schulthess-Rechberg mit Anämisierung des blossgelegten Herzens allgemein bekannt und vielfach in der hierhergehörigen Literatur erwähnt. Soweit diese Literatur die physikalischen Bedingungen betrifft, welche das durch Elektrizität erzeugte Herzflimmern

---

1) F. Battelli, Revue méd. de la Suisse romande. 1899; und Handb. d. ges. med. Anw. d. Elektrizität. Herausg. von Boruttau, L. Mann usw. Leipzig 1908. Bd. 1.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 33; und Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1918. Bd. 55. S. 1.



betreffen, und die chemischen oder pharmakodynamischen Agentien, welche es beeinflussen, finden sich die Ergebnisse bisheriger Forschungen hauptsächlich in den Arbeiten von H. Winterberg[1]), der unter Battelli's Leitung angefertigten Dissertation von Turrettini[2]) und dem Vortrag von L. Haberlandt[3]) zusammengestellt. Auf einzelne Stellen in anderen Untersuchungen, die für die Wiederherstellungsfrage von Bedeutung sind, wird weiterhin besonders verwiesen werden.

Die Untersuchungen von Winterberg, wie auch diejenigen der Genfer Forscher sind durchwegs an dem in situ belassenen, also im natürlichen Kreislaufe arbeitenden Warmblüterherzen angestellt worden. Dass das ausgeschnittene, nach Langendorff mit Blut oder mit geeigneter Salzlösung gespeiste Warmblüterherz durch schädigende Einwirkung, darunter auch elektrische Durchströmung geradeso zum Flimmern, bzw. bei niedriger Temperatur zum „Wogen und Wühlen“ gebracht wird, ist schon Langendorff aufgefallen und von ihm und seinen Mitarbeitern, sowie von H. E. Hering mit der von ihm und Bock modifizierten Methode der künstlichen Speisung ohne völlige Ausschneidung mehrfach genauer untersucht worden. Ich habe bei den hier zu berichtenden Versuchen gleichfalls das Arbeiten am isolierten Herzen gewählt, da sich sowohl die physikalischen Bedingungen hinsichtlich Messung der das Herz beeinflussenden elektrischen Arbeit, als auch die chemischen hinsichtlich schneller Zuführung und Absperrung verschieden zusammengesetzter Speisungsflüssigkeiten mit medikamentösen oder toxischen Zusätzen hierbei am freiesten und sichersten handhaben lassen. Ich liess hauptsächlich Katzen- und Hundeherzen in dem Durchspülungsapparat von Brodie und Cullis[4]) arbeiten, welcher ganz aus Glas gefertigt ist und genaue Regulierung der Temperatur der Speisungsflüssigkeit sowie genaueste direkte Beobachtung des Herzens mit allen seinen Abteilungen gestattet. Ein Nachteil liegt darin, dass es bei diesem Apparate nicht möglich ist, die Bewegungen von Kammern und Vorkammern gesondert zu verzeichnen. Da es hier aber wesentlich auf die Beeinflussung des Kammerflimmerns ankam, erwies sich die Kurve als völlig genügend, welche von einem durch Klemme und Faden mit der Herzspitze verbundenen Schreibhebel registriert wurde und durch die gemeinsame Aktion beider Kammern zustandekam. Genaue Beobachtung des Herzens ergänzte sie in völlig genügender Weise. Zum Zwecke der elektrischen Durchströmung stand die Speiseflüssigkeit durch einen in die gläserne Aortenkanüle hineinreichenden Metalldraht auf der einen Seite, und die Klemme an der Herzspitze auf der andern Seite mit einer Apparatur in Verbindung, welche, an den städtischen Gleichstrom von 220 V Spannung angeschlossen, Wechselstrom variabeler Periodenzahl lieferte, dessen Spannung durch einen Schleifkontakt an der Sekundärwicklung des eisengeschlossenen Um-

1) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. Bd. 117. S. 223; 1908. Bd. 122. S. 361; 1909. Bd. 128. S. 471.

2) Genf 1908.

3) „Das Herzflimmern“. Sammlg. anat. u. physiol. Vortr. Herausg. von Gaupp und Trendelenburg. H. 26. Jena 1914, Gustav Fischer.

4) Journal of Physiol. 1906. Bd. 37. S. 337.



formers (die Primärwicklung kommunizierte mit den Schleifringen des Motorumformers) und ausserdem noch durch einen vorgeschalteten Kurbelrheostat reguliert und an einem Voltmeter abgelesen wurde. Sie konnte von 0 bis 175 V abgestuft werden, während die Periodenzahl von 20 bis 50 eingestellt werden konnte durch Regulierung der Tourenzahl des Motorumformers. Meist wurden etwa 45 Perioden verwendet. Ausserdem wurde noch durch ein in den Kreis des Herzens eingeschaltetes Hitzdrahtmilliamperemeter (Messbereich für Bergoniébehandlung) die ungefähr erreichte Stromstärke ermittelt. Der aus beiden Ablesungen ersichtliche ($W = \frac{E}{I}$), etwas schwankende Widerstand betrug für die ziemlich gleich grossen Herzen unserer Versuchsreihen zuzüglich der darüber befindlichen Flüssigkeit rund 1000 Ohm, womit auch das Ergebnis einer besonderen Bestimmung mit der Wheatstone'schen Brücke übereinstimmte. Die Zuführung der stets reichlich mit Sauerstoff durchperlten Speiselösungen erfolgte in üblicher Weise aus zwei Druckflaschen mit Wechselhahnvorrichtung.

Bekanntlich haben Prevost und Battelli in ihren Tierversuchen sowohl bei unmittelbarer Stromzuführung zum Herzen, als auch bei Längsdurchströmung des Körpers gefunden, dass bei Wechselstrom von niedriger, besonders gefährlicher Wechselzahl (mit der Frequenzsteigerung sinkt die Wirksamkeit; Hochfrequenzströme sind ungefährlich und ausser der Stromwärme physiologisch kaum wirksam) Kammerflimmern auftritt, sobald eine gewisse Spannung erreicht und überschritten wird, die von den physikalischen Bedingungen abhängt; ferner dass bei Steigerung der Spannung über einen gewissen Betrag Kammerflimmern nicht mehr auftritt: ja beim Hunde, wo das Kammerflimmern sonst von selbst nicht wieder rhythmischer Herztätigkeit Platz macht, vermag hochgespannter Wechselstrom letztere hervorzurufen, also lebensrettend zu wirken, wenn entweder seit dem Beginn des Kammerflimmerns durch die Niederspannung nur kurze Zeit verflossen ist, oder aber gleichzeitig das blossgelegte Herz geknetet wird. Es ist also eine gewisse mittlere Breite der Spannungswerte in Volt unheilvoll. Da der Widerstand als konstant angenommen werden darf, ist also auch eine gewisse mittlere Breite der Intensitäten, und weiterhin der elektrischen Arbeitsgrössen (Produkte aus Spannung und Intensität, Volt mal Ampère oder Watt) besonders unheilvoll[1]). In meinen Versuchen am isolierten Katzenherzen hat sich nun gezeigt, dass diese unheilvolle Breite — man könnte sie ein „pathogenes Optimum" nennen — sogar verhältnismässig beschränkt sein kann. Freilich trat

1) Sie hat eine verschiedene Lage je nach der Frequenz des Wechselstromes: es spielen also „Steilheit der Schwankung" und „Dauer des Einzelstosses" ganz offenbar eine Rolle, welche der mathematischen Formulierung der Gesetze der elektrischen Erregung entspricht, wie sie in neuerer Zeit besonders durch die Arbeiten von Lapicque, Nernst, Gildemeister u. a. gefördert worden ist: es handelt sich um ein „Optimum der Reizung" gewisser Gebilde des Herzens, an welche das „Flimmern" besonders gebunden ist; inwieweit es sich dabei um das atrioventrikuläre Fasersystem (Haberlandt) oder die Myokardmuskelzellen selbst, oder sympathische Nervenelemente in ihnen handelt, muss wohl weiterer Forschung vorbehalten bleiben.

schon mit sehr geringen Spannungen (wenige Volt) beginnend Kammerflimmern auf, das mit Stromschliessung einsetzte, aber mit Stromöffnung meist sofort oder nach wenigen Sekunden aufhörte, um nach einer Pause rhythmischen Zusammenziehungen Platz zu machen[1]). Innerhalb der „pathogenen Breite“ sah ich nun regelmässig „Nachflimmern“ auftreten: dort, wo solches schon ausserhalb der betreffenden Breite auftrat, war innerhalb derselben seine Dauer beträchtlich verlängert; ja es kann in der Weise fortdauern, dass ohne künstlichen „rettenden“ Eingriff normale Rhythmik nicht wiederkommt; immerhin ist dieses Ereignis beim ausgeschnittenen Herzen der Katze nicht so häufig wie bei demjenigen des Hundes, wo „irreparables Nachflimmern“ der Kammern bei oft schon verhältnismässig niedriger Spannung ebenso die Regel bildet, wie es bei Durchströmung des Herzens in situ oder des ganzen Tieres allgemein bekannt ist. Das geschilderte Verhalten wird durch die meisten Kurven, die ich hier abbilde, so deutlich wiedergegeben, dass ich nur z. B. auf Fig. 2, a, b und c, Taf. IX hinzuweisen brauche, wo bei der geringsten und der höchsten Stromstärke (a und c) kein Nachflimmern der Kammern auftritt, wohl aber bei der mittleren (b). Die höchste Stromstärke vermag auch vielfach dann, wenn das Nachflimmern infolge mittelstarker Durchströmung nicht von selbst rhythmischer Kammertätigkeit Platz macht, ja selbst wenn infolge oft wiederholter Elektrisierungen die Kammern schliesslich stillstehen oder nur ganz schwach schlagen, wieder kräftige Systolen hervorzurufen: während der Durchströmung erfolgt dann zunächst lebhaftes Flimmern und mit Oeffnung des Stromes Pause und (meist im Beginn ventrikulär-automatische) Wiederaufnahme der rhythmischen Kammertätigkeit (siehe Fig. 5c, Taf. X).

Die bisher vorliegenden Angaben über Aufhebung von Herzflimmern oder Erschwerung seines Eintritts durch Elektrisierung auf dem Wege vorwiegend chemisch-pharmakodynamischerBeeinflussung betreffen grösstenteils das Warmblüterherz in situ. Dies gilt für ältere Versuche von Prevost und ihre neuerliche Erweiterung durch Turrettini[2]) ebenso gut wie für die Versuche von Winterberg, bei denen hauptsächlich das Flimmern der Vorhöfe berücksichtigt und Eintritt und Dauer des Nachflimmerns als Kriterium der Wirkung der extrakardialen Nerven und pharmakodynamischer Agentien in ähnlicher Weise verwertet wurde, wie ich es hier für das ausgeschnittene Herz und zwar für die Kammern zu tun in der Lage bin.

---

1) Diese Pause kann auch für die Kammern mit der echten postundulatorischen Pause identisch sein, die von Gewin, besonders aber von Winterberg an den Vorhöfen studiert worden ist. Oft genug ist sie aber von längerer Dauer und kommt offenbar von vorübergehender Lähmung bzw. Blockierung der Leitung für die von den wieder einsetzenden Vorhöfe ausgehenden Erregungen her: Entweder hört nun dieser Block auf, und die Pause wird durch frequente verkürzte Kammersystolen abgelöst. Oder aber der Block besteht zunächst weiter und es setzen anfangs seltene, dann frequenter werdende automatische Kammersystolen ein, die erst später normalen Leitungsverhältnissen Platz machen.

2) a. a. O.



Für das ausgeschnittene Warmblüterherz hat Langendorff schon in seiner berühmt gewordenen ersten Arbeit angegeben, dass ein flimmerndes Herz durch Absperrung des speisenden defibrinierten Blutstromes zur Ruhe gebracht werden kann und dann mit koordinierten, wenn auch schwachen Zusammenziehungen von selbst wieder einsetzt, die dann kräftiger und schliesslich ganz normal werden, wenn alsbald mit der Speisung wieder begonnen wird[1]). Auch am Hundeherzen kann dieser Versuch gelingen, bei dem die vorübergehende Ausschaltung eines „erregenden", bzw. die Schlagfolge beschleunigenden[2]) Faktors (oder mehrerer solcher) offenbar das wesentliche ist, die im Blute oder der speisenden Salzlösung (auch hier kann der Versuch gelingen) enthalten sind. Da die Temperatur nicht verändert wird (Temperaturherabsetzung vermindert die Disposition zum Flimmern und „Nachflimmern" und macht aus ihm Wühlen oder Wogen), so kann nur an den Druck in den Kranzgefässen und an chemische bzw. physikochemisch wirksame Bestandteile der Speisungsflüssigkeit gedacht werden. In letzterer Beziehung muss vor allem an die Kalziumionen sei es des Blutes, sei es der zur Speisung benutzten Salzlösungen gedacht werden. Nachdem schon Langendorff und Hueck[3]) gezeigt hatten, dass Fehlen derselben die Zusammenziehungen des überlebenden Warmblüterherzens abschwächt, Zusatz von Kalk sie wieder verstärkt, hat insbesondere Gross[4]) am Bock-Hering-schen Präparat die Bedeutung der einzelnen Bestandteile der Ringer-schen Lösung untersucht und in seinen Ergebnissen die erregbarkeitsteigernde Wirkung der Kalziumionen, die erregbarkeitherabsetzende Wirkung der Kaliumionen, somit den Antagonismus dieser beiden Bestandteile betont. Ferner fand er Sättigung mit Kohlensäure lähmend, Herabsetzung der H-Ionenkonzentration bzw. die übliche Alkalescenz vorteilhaft, was er durch die Neutralisation saurer Umsatzprodukte erklärt. Dass Flimmern sowohl des ganzen Herzens, als auch des abgeschnittenen Kammerpräparates durch Injektion von Chlorkalium zum Aufhören gebracht werden kann, und dass auch beim Hundeherzen nach Verdrängung der Kalilösung durch normale Ringerlösung rhythmische Tätigkeit wieder einsetzen kann, hat H. E. Hering selbst damals in einer kurzen Notiz[5]) mitgeteilt. Nachdem nun aber neben der grossen Zahl älterer Erfahrungen die stark einsetzende und schliesslich die Erregbarkeit dauernd vernichtende Wirkung der Kalisalze aufs Herz neuerdings durch L. Braun[6]) festgestellt worden ist, und da bei akzidentellem Kammerflimmern, wie beim elektrischen Unfall am Menschen, wo der Kreislauf stockt, zwar

1) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1895. Bd. 61. S. 291.

2) Trendelenburg, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. S. 303; ferner die Arbeiten von Lewis und Levy, Heart. 1911. Bd. 3. S. 99; von Rothberger und Winterberg, Kahn, und die neueren Erfahrungen über den Uebergang von Vorhoftachykardie in Vorhofflimmern bei Arhythmia perpetua: Fahrenkamp, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 112. S. 302.

3) Pflüger's Arch. 1903. Bd. 96. S. 473.

4) Pflüger's Arch. 1903. Bd. 99. S. 264.

5) Zentralbl. f. Physiol. 1903. Bd. 11. S. 1.

6) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. Bd. 103. S. 476.

vielleicht Kaliüberschuss ins Herz gebracht, auf keinen Fall aber so schnell wieder weggespült werden kann, wie in Hering's Versuchen; nachdem ich auch in meinen Versuchen mehrfach ungünstige Wirkung reiner Kalisalzlösungen oder kalireicherer Ringerlösungen gesehen habe, schien es wichtiger, den Einfluss der antagonistischen Kaliumwirkung auf das „Nachflimmern" zu untersuchen, insofern sie identisch ist mit derjenigen von kalziumfreier Ringerlösung. Dass in der Tat der Ersatz der gewöhnlichen durch kalziumfreie Ringerlösung die Neigung der Herzkammern zum Nachflimmern nach Durchströmung in der „pathogenen Breite" der Stromstärken herabsetzt oder ganz beseitigt, habe ich wiederholt konstatieren können: Fig. 1, Taf. IX, gibt davon ein gutes Beispiel: Bei Speisung mit Tyrodelösung tritt bei 80 MA Nachflimmern auf in einer Zeitdauer, die derjenigen der Durchströmung (7 Sekunden) etwa gleichkommt (b), während bei 40 und auch bei über 100 MA (a und c) kein Nachflimmern eintritt. Während der Speisung mit kalziumfreier Tyrodelösung ist weder bei 80 noch bei über 100 MA (e und f) Nachflimmern vorhanden, und auch bei 40 MA (d) handelt es sich um koordinierte rhythmische, allerdings unmittelbar nach der Stromöffnung sehr beschleunigte Systolenfolge, die, wie die Besichtigung ergab, derjenigen der Vorhöfe genau entsprach. Nach vielen Beobachtungen kommt dem Kalziumion, welches in geringer Konzentration dem Kalium antagonistisch und die Muskelkontraktion anregend und beschleunigend wirkt, in ganz niedriger und andererseits auch in höheren Konzentrationen eine lähmende, den Erregungsvorgang verzögernde[1]) Wirkung zu. Um letztere Wirkung zu erzielen, genügt schon eine geringere Konzentration der zweiwertigen Ionen der beiden anderen Erdmetalle, nämlich des Strontiums und Bariums[2]). Es lag also nahe, in der Speisungsflüssigkeit das Kalzium durch Strontium zu ersetzen, und dass in der Tat hierdurch eine ähnliche Wirkung erzielt wird, wie durch kalkfreie Lösung, lässt Fig. 2, Taf. IX, erkennen. Während bei 50 MA so gut wie gar kein Nachflimmern zu erkennen ist (a), ist dasselbe bei 80 MA und Speisung mit gewöhnlicher Lockelösung sehr ausgesprochen und langedauernd [die Vorhöfe schlagen dabei frühzeitig wieder und sehr frequent] (b). Während der Speisung mit Lösung, in der das Kalzium durch Strontium ersetzt ist, dauert bei derselben Stromstärke das Nachflimmern nur eine halbe Sekunde und macht nach einer ebensolangen Pause koordinierten Systolen im frequenten Rhythmus der Vorhöfe Platz (c). Als die strontiumhaltige Lösung wieder durch kalkhaltige verdrängt war, wurde bei 80 MA wieder langdauerndes Nachflimmern erhalten, das in voller Dauer die linke Kammer betraf, während die rechte, wie aus der Kurve (d) erkennbar ist, vorübergehend (etwa 1 Sekunde nach Stromöffnung beginnend) wieder rhythmisch schlägt, dann mitflimmert und zuletzt synchronisch mit der linken langsame kräftige Systolen aufnimmt.

1) Siehe u. a. Boruttau, Ueber die Beeinflussung des Aktionsstroms. Zentralbl. f. Physiol. 1915. Bd. 31. Nr. 1.

2) Siehe ausser Ebenda die Arbeiten von Ringer, Rutkewitsch, Mines u. a.



Aehnliche Ergebnisse habe ich auch bei Zusatz von Bariumsalz zur kalkfreien Ringerlösung erhalten, der indessen, wie es scheint, dem Gehalt an Kalziumsalz nicht äquimolekular, sondern geringer gewählt werden muss, wenn Schädigung durch das Bariumion vermieden werden soll.

Die Wirkung der anorganischen Ionen auf Erregbarkeit und Erregungsvorgänge im Herzmuskel ist in neuerer Zeit auch mehrfach herangezogen worden zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der extrakardialen Herznerven, worauf hier nicht näher eingegangen werden kann. Ob Vagusreizung Herzflimmern unterbrechen kann, darüber ist bekanntlich viel gestritten worden. Winterberg hat einwandfrei nachgewiesen, dass das Nachflimmern der Vorhöfe durch Vagusreizung begünstigt wird; Rothberger und Winterberg[1]) zeigten, dass Vagusreizung bei dauernd erregtem Akzelerans Kammerflimmern hervorrufen kann. Was nun die organischen Gifte betrifft, deren Beziehungen zum extrakardialen Nervensystem bekannt ist, so hat Winterberg[2]) ihre Wirkung auf das Nachflimmern der Vorhöfe genau untersucht und gefunden, dass Atropin und Kurare in vaguslähmenden Dosen dasselbe meist, aber nicht immer verhindern, während Pilokarpin, Nikotin, Muskarin und Physostigmin ebenso wie die direkte Vaguserregung das Nachflimmern der Vorhöfe begünstigen. Turrettini[3]) gibt an, dass das Kammerflimmern durch Elektrisierung beim Meerscheinchen, wo es häufig nach Stromöffnung alsbald wieder geordneten Kontraktionen Platz macht, bei vorgängiger Vergiftung mit Muskarin und Physostigmin länger nachdauert. Von Atropin, Digitalis (siehen unten) und Amylnitrit sah er bei dieser Tierart keine Wirkung. Ich habe in meinen Versuchen am ausgeschnittenen Katzenherzen eine bestimmte Wirkung des Atropins auf das Nachflimmern der Kammern auch nicht erkennen können, obwohl ich Dosen anwendete, welche auf die intrakardialen Vagusendigungen nicht ohne Wirkung sein konnten. Was die Digitalisstoffe anlangt, so darf es als ausgemacht gelten, dass sie schon in geringeren Dosen zentrale Vaguserregung setzen, in grösseren den Tonus des Myokards erhöhen, so dass es ja beim Kaltblüterherzen zu systolischem Stillstande kommt. Eine Tonussteigerung quergestreifter Muskulatur ist auch die allgemeine Wirkung des Koffeins, wozu beim Herzen eine entschiedene Erregbarkeitssteigerung, vielleicht durch Vermittlung des Akzelerans kommt. Diese Wirkungsweisen der beiden therapeutisch meist angewendeten „Kardiotonika" lassen ihre Anwendung bei Kammerflimmern von vornherein eher bedenklich erscheinen. Während Turrettini angibt, dass beim Froschherzen die durch Elektrisierung erzeugten Flimmerbewegungen in der Vergiftung mit Digitalis und Koffein stark abgeschwächt seien, und über die Wirkung des letzteren Stoffes beim Warmblüterherzen überhaupt nichts angibt, muss ich berichten, dass ich von beiden Stoffen in geringen Dosen keinerlei Einfluss auf das Nachflimmern der Kammern

1) Pflüger's Arch. 1911. Bd. 141. S. 343.
2) Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 361.
3) a. a. O.



des ausgeschnittenen Warmblüterherzens gesehen habe, herzschädigende Dosen es mir eher zu begünstigen schienen.

Diese Begünstigung ist nun leider ganz auffallend bei einem Stoffe, der mit eminent kardiotonischer und akzelerierender („sympathikomimetischer") Wirkung eine Fähigkeit verbindet, die sonst für alle Wiederbelebungszwecke, da ja bei stockendem Kreislauf und Lähmung des Atemzentrums die konsekutive zentrale Gefässlähmung eine Hauptgefahr bildet, sehr willkommen geheissen wird[1]), nämlich dem „Adrenin" (Schäfer) oder „Sympathizin" (R. H. Kahn), um die vorgeschlagenen wissenschaftlichen Bezeichnungen an Stelle der Handelsmarkennamen (Adrenalin, Suprarenin usw.) zu benutzen. Ich gebe ein Beispiel dafür, dass die Begünstigung des Nachflimmerns durch Adrenin so gross ist, dass sie es wohl ausschliessen dürfte, von der vasokonstriktorischen Wirkung dieses Stoffes zu Rettungszwecken bei menschlichem Herzkammerflimmern Gebrauch zu machen, in Abb. 3: Der Vergleich der Kurven c und d bei Speisung mit suprareninhaltigem Ringer (die langdauernde Beschleunigung und anfängliche Verstärkung der Systolen erzeugt hat) lässt deutlich erkennen, wie sehr die Dauer des Nachflimmerns der Kammern, sowohl bei 50 MA (dem ursprünglichen pathogenen Optimum) als auch ganz besonders bei 80 MA gegenüber der Speisung mit gewöhnlichem Ringer (a und b) verlängert ist.

Von organischen Verbindungen ist die Fähigkeit, Herzflimmern zu beseitigen, nur einer bestimmt zugeschrieben worden, nämlich dem Kampfer. Dass beim Kaltblüterherz die Kraft der Systolen durch Kampfer verstärkt, Eintritt von Flimmern verhindert wird, ist schon länger angegeben, in neuerer Zeit u. a. durch F. Klemperer bestätigt worden[2]). Beim heftig flimmernden Katzenherzen konnte Seligmann 1905[3]) zeigen, dass Zufuhr kampferhaltigen Blutes rhythmische Tätigkeit wiederherstellen kann und dass Nachflimmern auf Elektrisierung dadurch verhindert wird. Gottlieb[4]) fand in Ergänzung der unter seiner Leitung angestellten Versuche Seligmann's, dass auch das Hundeherz, dem Kampferblut zugeführt wurde, wenigstens durch die erste elektrische Reizung nicht in dauerndes Flimmern versetzt wurde. Gegenüber negativen Befunden von Winterberg[5]) in dieser Beziehung hat Gottlieb an den in seinem Institut erhaltenen Ergebnissen festgehalten und sie aufs neue bestätigt gefunden[6]). Jellinek hat in einer hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Tod durch Starkstrom und die Rettungsfrage später von ihm selbst beharrlich verleugneten Arbeit[7]) die Absicht ausgesprochen,

1) Es wird freilich m. E. immer noch viel zu wenig auf die gefässerschlaffende Nachwirkung geachtet. Kombination des Adrenins mit den Hypophysenstoffen, deren vasokonstriktorische Wirkung allmählicher eintritt und nachhaltiger ist, sollte überall angewendet werden, wo die Eigenart der letzteren es nicht etwa verbietet.

2) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1908. Bd. 4. S. 389.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1905. Bd. 52. S. 333.

4) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1905. Bd. 2. S. 385.

5) Ebenda. 1906. B. 3. S. 182.

6) Ebenda. 1906. Bd. 3. S. 588.

7) Pflüger's Arch. 1908. Bd. 124. S. 271.



die das Flimmern aufhebende Wirkung des Kampfers selbst nachzuprüfen, sie aber bis heute nicht ausgeführt.

Ich habe zu meinen Versuchen am überlebenden Herzen die Ringersche Lösung durch langes Schütteln und Stehenlassen mit feinzerriebenem Kampfer sich damit sättigen lassen, und gefunden, dass auch bei üblichem Kalkgehalt derselben die zu schildernden günstigen Ergebnisse zu erhalten waren. Bei einer praktischen Ausnützung wird es sich natürlich empfehlen, gleichzeitig den durch Kalkfreiheit gegebenen, das Flimmern beseitigenden bzw. verhütenden Faktor zu benutzen. Dass die Neigung zum Nachflimmern der Kammern des Katzenherzens in der gefährlichen Breite der angewendeten Stromstärken durch die Speisung mit der kampferhaltigen Salzlösung vermindert wird, zeigt (als Beispiel) die Fig. 4, Taf. X, die zugleich ein Beispiel von Wiederbelebung des nach wiederholtem vorübergehenden Flimmern versagenden Herzens durch Kombination von Kampfer und starker Elektrisierung liefert. Auf Stromschluss mit über 100 MA (zwischen der Verzeichnung der Kurven b und c) hatte das nur ganz schwach schlagende Herz geflimmert; mit Stromöffnung setzte alsbald rhythmische verstärkte Kammertätigkeit ein, die weitere Reizungen zum Vergleich der Verhältnisse mit und ohne Kampfer gestattete. Dieser Vergleich zeigt, dass die mittlere Stromstärke von 80 MA, welche bei Speisung mit gewöhnlicher Lockelösung (b) längeres Nachflimmern der Kammern (bei frequenter kräftiger Vorhoftätigkeit) erzeugt, dies unter Speisung mit kampferhaltiger Lockelösung nicht tut (c). Diesselbe Verhalten, sowie die Möglichkeit, die bereits minutenlang nach Stromöffnung flimmernden Kammern durch starke Elektrisierung bei gleichzeitiger Kampferspeisung wieder rhythmisch in Gang zu setzen, zeigt Fig. 5, Taf. X, aufs deutlichste für das Herz eines jungen Hundes; nachdem hier 35 MA gar kein Nachflimmern der Kammern verursacht hatte (a), trat es auf 80 MA dauernd auf (b); nachdem es bereits 2 Minuten gewährt hatte, wurde die gewöhnliche Salzlösung durch kampferhaltige ersetzt, was für sich allein noch nichts änderte. Erst auf 4 Sekunden dauernde Wechselstromwirkung bei über 100 MA trat prompt mit Stromöffnung Aufhören des Flimmerns und nach 1 Sekunde währender Pause zunächst sehr frequente, aber normal werdende Kammerrhythmik ein (c). Bei fortdauernder Kampferspeisung erzeugte jetzt Elektrisierung mit 80 MA nur sehr kurzdauerndes Nachflimmern (d). Als nach einiger Zeit die Herztätigkeit erlahmte, konnte durch Elektrisierung mit über 100 MA zunächst wieder Flimmern erzeugt werden, das bei Stromöffnung sehr frequenter Kammerrhythmik wich, die allerdings nicht lange anhielt, sondern wieder in Flimmern überging, das dann Herzstillstand Platz machte, aus welchem durch kurzdauernde Durchströmungen mit über 100 MA immer nur im Augenblick der Oeffnung eine einzelne Kammersystole zu erhalten war. Schliesslich trat völlige Unerregbarkeit und Starre des Herzens ein. Dass beim ausgeschnittenen Herzen auch junger Hunde das Flimmern völlig irreparabel sein kann, zeigte u. a. ein Versuch am Herzen eines Tieres aus dem gleichen Wurfe wie beim soeben beschriebenen Versuche. Hier trat schon bei 30 MA persistentes Flimmern ein (a), aus welchem weder die Speisung



mit kampferhaltiger Lösung, noch rhythmische Elektrisierung mit über 100 MA mehr als einzelne Systolen im Tempo der Stromöffnungen erzielen konnte (b). Auch die völlige Abstellung der Speisung führte zwar zu Aufhören des Flimmerns, aber nicht wieder zu rhythmischer Tätigkeit. Insofern sich das menschliche Herz dem Hundeherzen ähnlich zu verhalten scheint, liegen die Folgerungen für die Rettungsfragen auf der Hand[1]).

Zusammenfassend ergibt sich aus meinen Versuchen, dass das Nachflimmern, evtl. persistente Flimmern der Kammern des überlebenden Katzen- und Hundeherzens, welches durch Wechselstrom vorwiegend bestimmter Breite der Frequenz und Intensität erzeugt wird, verhütet, vermindert oder aufgehoben werden kann durch Speisung mit Flüssigkeit, die kalkfrei ist (also den Kaliumionen Uebergewicht gibt) oder Strontium oder Barium in geeigneter Konzentration an Stelle des Kalziums enthält; ferner durch Speisung mit kampfergesättigter Flüssigkeit. Ferner kann persistierendes Kammerflimmern bisweilen durch stärkere Elektrisierung, die an sich weniger dazu neigt, Nachflimmern der Kammern zu erzeugen, aufgehoben und nach Eintritt der Pause rhythmische Tätigkeit wiederhergestellt werden.

---

1). Diese Arbeit war völlig abgeschlossen, als ich H. E. Hering's neue Monographie über den Sekundenherztod (Berlin, Springer 1917) in die Hände bekam. Den „bekannten Möglichkeiten, die flimmernden Herzkammern wieder zu geordnetem Schlagen zu bringen", sind 4 Seiten gewidmet. Hierauf und auf sonstige Berührungspunkte werde ich an anderer Stelle etwas näher eingehen. (Ist inzwischen in der Deutschen med. Wochenschr., 1918, H. 31, geschehen. Anm. bei der Korrektur.)

VI.

Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses in Berlin-Pankow
(Direktor: Dr. Bönniger).

Chemisch-physikalische Blutuntersuchungen.

Von

Dr. **Robert Meyer-Bisch.**

Die folgenden Untersuchungen bilden eine Fortsetzung der Arbeiten von Kossler[1]) und Bönniger[2]) über die Chemie der roten Blutkörperchen.

Bezüglich der Methodik verweise ich auf letzteren[3]). Die Grundlage der Untersuchungen bildet die Volumenbestimmung, welche mit dem von Bönniger angegebenen Volummeter in exaktester und bequemster Weise ausgeführt wird. Die Einwände, welche gegen das Verfahren immer noch erhoben werden, sind mehr theoretischer Natur. Vor allem behauptet man, dass beim Zentrifugieren sich die roten Blutkörperchen änderten, indem Plasma aus ihnen ausgepresst würde. Wenn etwas derartiges möglich wäre, würde natürlich die Methode wertlos sein.

Sprechen auch alle Erfahrungen gegen diese Möglichkeit, da das spontan abgesetzte Serum des defibrinierten Blutes sich weder von dem zentrifugierten Serum, noch vom Plasma grobchemisch unterscheidet, so haben wir doch in dieser Richtung noch einmal genauere Untersuchungen angestellt.

Von einem durch Aderlass gewonnenen Blut liess ich einen Teil spontan gerinnen, ein anderer wurde mit Glasstab in einer Schale defibriniert. Von letzterem wurde eine Hälfte in einer elektrischen Zentrifuge von 4000 Umdrehungen 1 Stunde lang zentrifugiert, die andere liess ich spontan absedimentieren, bei ungenügender Absetzung zentrifugierte ich 8—10 Minuten. Von den so gewonnenen Seris wurden dann der N- und der Cl-Gehalt bestimmt. In einer anderen Untersuchungsreihe wurde zugleich das Plasma untersucht, indem das Blut mit einer Spur Hirudin gerührt, dann 5 Minuten zentrifugiert wurde. Zum Kjeldahl wurden je 2 × 2 ccm, zur Cl-Bestimmung je 2 × 4 ccm Serum verwandt. Die Resultate waren folgende:

1) Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 97. Nr. 26—29.

2) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 11. Ferner: Hämatologische Untersuchungen. Deutscher Kongress f. inn. Med. Wiesbaden 1910.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 4.



I. Serum.

1. Spontan geronnen	N 18,4 titr. (1/10 Norm.)	Cl 4,1 titr. (1/10 Norm.)	
2. Defibriniert und sedimentiert	N { 18,2 17,9 „	Cl 4,2 „	
3. Defibriniert und zentrifugiert	N 20,1 „ = 12 pCt. höher	Cl 4,7 „ = 12 pCt. höher.	

II. Serum und Plasma.

1. Plasma	N { 18,2 18,0 titr.	Cl { 4,1 4,2 titr.
2. Serum: Spontan geronnen	N { 18,3 18,1 „	Cl { 4,1 4,1 „
3. Defibriniert und sedimentiert	N { 18,3 18,3 „	Cl { 4,2 4,2 „
4. Defibriniert und zentrifugiert	N { 19,3 19,2 „ = 6 pCt. höher	Cl { 4,3 4,4 = 6 pCt. höher.

Unter den Serumwerten zeigen die durch Gerinnung und die durch Absedimentieren gewonnenen Sera nur ganz geringe Unterschiede, sowohl des Cl- wie des N-Gehalts. Im Versuch I ist allerdings der N-Gehalt des defibrinierten Blutes gegenüber dem spontan geronnenen deutlich kleiner. Der Unterschied läge in derselben Richtung, wie ihn **Hamburger**[1]) beim gewöhnlich defibrinierten Blut (gegenüber dem unter Luftabschluss defibrinierten) findet. Ebenso ist der Cl-Wert eine Spur höher. Immerhin sind die Unterschiede recht minimal. Im II. Versuch ist bez. des N eher das umgekehrte Verhalten zu beobachten. Im ganzen überschreiten die vorhandenen Differenzen wohl kaum die Grenzen der Versuchsfehler. Bei dem eine Stunde zentrifugierten Serum findet sich dagegen ein deutlicher Unterschied gegenüber den übrigen Werten. Die Erklärung für diesen Befund liegt aber nicht in einer Veränderung der roten Blutkörperchen. Wenn wirklich ein Plasmaaustritt stattgefunden hätte, so würde der Cl-Gehalt des Serums geringer geworden sein. Da der erhöhte Gehalt an Cl und N parallel geht, so ist es das Nächstliegende, anzunehmen, dass bei dem langen Zentrifugieren eine Verdunstung eintritt. Das ist nun in der Tat der Fall. Naturgemäss muss sich dieser Fehler um so mehr geltend machen, je weniger Flüssigkeit sich im Zentrifugenglas befindet. Wir haben daher geringe Mengen reines Serum und Kochsalzlösung 1 Stunde lang zentrifugiert. Die Resultate waren folgende:

Ein Serum mit einem N-Wert von { 17,4 / 17,4 } titr. (2 ccm)
ergab zentrifugiert . . . . . { 24,0 / 24,0 } „ (2 ccm),
d. h. Konzentrationszunahme um 34 pCt.!

Kochsalzlösung mit einem Gehalt von { 2,9 / 3,0 } titr. (2 ccm)
ergab zentrifugiert . . . . { 3,6 / 3,7 } „ (2 ccm),
d. h. Konzentrationszunahme von 23 pCt.!

1) **Hamburger**, Osmotischer Druck und Ionenlehre.



Kochsalzlösung, die eine Stunde in der Zentrifuge gestanden hatte, ergab keine Veränderung.

Es kann demnach wohl keinem Zweifel unterliegen, dass wir beim Zentrifugieren mit schnell laufender Zentrifuge stets mit diesem Fehler der Eindickung zu rechnen haben. Wenn die Gläser voll gefüllt sind, so macht sich der Fehler nicht so geltend, um so mehr dagegen, je kleiner der Inhalt ist. Die Ursache dieser Eindickung muss man wohl in einem durch das starke Zentrifugieren entstehenden Vakuum in dem über der Flüssigkeit sich befindenden Luftraum suchen. Sein Zustandekommen durch die schnelle Umdrehung der Becher ist durchaus verständlich.

Unsere Versuche haben also zu dem Ergebnis geführt, dass langdauerndes Zentrifugieren in der Tat das Blut verändert. Das ist praktisch ausserordentlich wichtig, und es dürfte sich empfehlen Zentrifugengläser mit Deckeln zu versehen, sofern sie für chemische Bestimmungen gebraucht werden.

Für unsere Bestimmungen dürfte der Fehler keine grosse Rolle spielen, da zur Gewinnung des Serums nur eine ganz kurze Zentrifugierung von einigen Minuten erforderlich ist. Die Frage, ob Blutkörperchen sich durch Zentrifugieren verändern, ist damit nicht direkt beantwortet. Wie schon oben bemerkt, beweist das gleichbleibende Verhältnis N : Cl, dass ein „Plasmaaustritt" oder etwas ähnliches nicht stattgefunden hat. Immerhin wären die Versuche mit geschlossenen Gläsern zu wiederholen.

Bei der Bestimmung des Volumens in Kapillaren kann sich dieser Fehler nicht geltend machen, da eine Verdunstung hier nicht stattfinden kann. Dagegen kann er wohl eine grosse Rolle spielen, wenn man die Bestimmung in grösseren Gläsern macht, wie in einer neueren Arbeit Beumer und Bürger[1]). Auf andere Gründe der Unzweckmässigkeit des Verfahrens hat schon Bönniger hingewiesen. Die Erschütterungen, welche auch bei der besten Zentrifuge nicht ganz fehlen, pflanzen sich in einer breiten Flüssigkeitssäule leicht fort, während dies in einem Kapillarrohr ganz unmöglich ist. Ausserdem ist die Ablesung in einem breiten Glas natürlich sehr viel ungenauer. Es ist deshalb nicht recht verständlich, wenn die genannten Autoren z. B. einen Vol.-Quotienten von $\frac{912,5}{87,5}$ notieren, also eine Genauigkeit von 0,5 mm bei einer Höhe von 1 mm, oder nicht ganz 0,005 mm bei einem Zentrifugenglas der gebräuchlichen Länge.

In der folgenden Untersuchungsreihe wurden von jedem Blut ausser dem N-Gehalt des Serums und der roten Blutkörperchen (Bk), Vol., Zahl und Hämoglobin (Hb) bestimmt. Die Zählung wurde nach Zeiss-Bürker ausgeführt, die Hb-Bestimmung nach Sahli[2]). F_z bedeutet den Färbeindex im gebräuchlichen Sinne: das Verhältnis von Hb : Bk-Zahl (normal 100 : 5 000 000 = 1), F_v den wahren Färbeindex: Verhältnis von Hb : Bk-Vol. (normal 100 : 45 = 1). Die Grösse des einzelnen Bk wird bestimmt durch Division von Vol. durch Zahl (normal 0,45 cmm : 5000000 = 90 μ^3).

1) Diese Zeitschrift.

2) Bei dem benutzten Apparat war eine Korrektur von 10 pCt. + erforderlich.



Wie schon oben erwähnt, hat **Bönniger** in einer Reihe von Fällen Normalblutwerte festgelegt. In einer ersten Reihe habe ich mich deshalb darauf beschränkt, zur allgemeinen Orientierung einige Fälle mit normalem oder wenig verändertem Blutbefund, wie sie sich gerade boten, anzuführen. Es handelt sich meistens um organisch Kranke, bei denen jedoch eine stärkere Abweichung von der Norm nicht anzunehmen war. Die Resultate sind folgende:

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
1. Tabes dorsalis .	1,232	7,70	—	—	47,0	6 690 000	106,7	0,79	1.03	70
2. Pneumonie . .	1,131	7,07	—	—	45,0	5 840 000	96,8	0,83	0,98	77
3. Lues cerebrosp.	1,197	7,48	5,83	36,56	42,0	6 730 000	84,7	0,63	0,92	62
4. z. B. Ulcus ventriculi . . .	1,284	8,025	5,97	37,31	41,0	5 700 000	90,2	0,79	1,00	72
5. Abort	1,239	7,70	6,16	38,50	39,5	3 990 000	84,7	1,01	0.87	99
6. z. B. Darmkarzinom . . .	1,20	7,5	6,5	40,63	38,0	6 260 000	87,0	0,70	1,05	61
7. Arthritis rheumatica . . .	1,316	8,22	5,84	36,50	35,0	4 670 000	77,0	0,83	1,00	75

Zu den einzelnen Fällen ist folgendes zu bemerken:

Fall 3 (48jähriger Mann) wurde wegen zeitweilig auftretender Ileuserscheinungen zur Beobachtung auf Darmkarzinom, Fall 6 (junges Mädchen) wegen häufigen Brechens zur Beobachtung auf Magenulkus eingeliefert. In keinem Falle konnte die Diagnose bestätigt werden. Fall 7 verlor beim Abort nur sehr wenig Blut, Ernährungs- und Kräftezustand waren gut.

Die Konzentrationen von Serum und Bk sind von grosser Regelmässigkeit. Der Eiweissgehalt des Serums bewegt sich zwischen 7 und 8 pCt., der der Bk zwischen 35,7 und 40 pCt. Die Werte für die Zahl sind zum grössten Teil auffällig hoch, während der Hb-Gehalt ungefähr dem Vol. entspricht. Es ergeben sich daraus geringe Grössen der Bk und herabgesetzte F_z. Das Verhältnis von Hb zu Vol. der F_v bewegt sich innerhalb sehr enger Grenzen. Beim Ueberwiegen des Hämoglobins im Bk - Eiweiss muss man von vornherein annehmen, dass F_v und N-Konzentration der Bk annähernd parallel gehen. Ein Blick in die Tabelle zeigt, dass dies auch tatsächlich der Fall ist. Man kann also praktisch aus einer Herabsetzung des F_v auf eine Herabsetzung des N-Gehaltes der Bk schliessen, während uns der F_z über die Zusammensetzung der Bk - Substanz gar nichts sagt. Es ist durchaus falsch, von einem herabgesetzten oder erhöhten Hb-Gehalt der Bk zu sprechen auf Grund des entsprechend veränderten F_z, wie das allgemein üblich ist, da dieser sehr viel häufiger durch eine Mikro- bzw. Makrozytose verändert ist. **Eine echte Hypochromie ohne Mikrozytose ist selten, während die Mikrozytose mit normalem Hb-Gehalt der Bk-Substanz ausserordentlich häufig ist.**

Die Grösse der Bk ist im allgemeinen geringer, als sie von **Bönniger** als Mittelzahl angegeben wurde (94 μ^3). Sicherlich sind Werte

unter 70 μ^3 als Mikrozytosen anzusehen. Solche finden sich nicht selten, ohne dass sonst irgend welche Veränderungen des Blutbildes bestehen. Dabei ist der F_v und N-Gehalt ganz normal, während der F_z infolge der Mikrozytose natürlich herabgesetzt ist.

Die erhaltenen N-Werte der Bk zeigen eine gute Uebereinstimmung mit den von Kossler und Bönniger gefundenen. Frsterer wandte die Bleibtreu'sche Methode an, die, wie Bönniger nachgewiesen hat, im allgemeinen — bei bedeutend grösserer Umständlichkeit — übereinstimmende Werte gibt.

Im Gegensatz zu den Bk-Werten ist die Höhe der Eiweisskonzentration des Serums bei Gesunden längst vielfach festgestellt. Die obigen Resultate stimmen damit gut überein.

Im Folgenden sind die Ergebnisse einer Reihe von Blutuntersuchungen bei verschiedenen Krankheitsbildern, die erfahrungsgemäss häufig Veränderungen des Blutes bedingen, zusammengestellt. Es sind nur ganz wenige Anämien darunter (Herabsetzung von Vol., Hb und Zahl der Bk). Unter den anderen findet sich häufig ein herabgesetzter F_z, der in analogen Fällen von den Autoren fast ausnahmslos auf Hb-Armut der Bk zurückgeführt wird. Unsere Untersuchungen zeigen jedoch, dass Mikrozytose in überwiegendem Masse an dieser Erscheinung schuld ist.

I. Karzinom und Inanition.

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
8. Ca. ovarii, Carcinomatosis periton., Kachexie	1,085	6,78	5,71	35,69	45,5	6 470 000	94,6	0,73	0,95	70
9. Ca. oesophagi, Inanition	1,31	8,19	5,60	35,00	43,5	4 500 000	95,7	1,06	1,00	97
10. Ca. cervicis, keine Kachexie	1,295	8,09	6,10	38,12	43,0	5 330 000	102,0	0,95	1,08	81
11. Carcinomatosis, Kachexie	1,064	6.65	5,97	37,31	43,0	6 000 000	92,4	0,78	0,98	72
12. Ca. recti, Kachexie	1,148	7,175	6,42	40,12	40,5	6 220 000	88,0	0,71	0,98	65
13. Ca. ventr., Inanition + Kachexie	0,973	6,077	5.09	31,81	25,5	4 800 000	48,4	0,50	0,86	53
14. Inanition	0,98	6,125	6,08	38,00	37,0	4 610 000	80,3	0,87	0,99	80

Zu den einzelnen Fällen ist folgendes zu bemerken:

Fall 8. Seit 4 Monaten fühlt sich Pat. elend. Erhebliche Appetiabnahme. Kein Erbrechen.

Stark abgemagerte Patientin. Kachexie deutlich.

Kindskopfgrosser Tumor des linken Ovariums, allgemeine Carcinomatosis des Peritoneums.

Die Konzentration des Serums ist herabgesetzt, infolge von Mikrozytose auch der F_z. Es ist jedoch bemerkenswert, dass trotz der hochgradigen Kachexie die Bk normal konzentriert sind.

Fall 9. Zum Gerippe abgemagerter Mann. Kann seit 6 Monaten nur flüssige Speisen sehlucken.



Sektion ergibt ausgedehntes, stenosierendes Ca. des unteren Oesophagusdrittels.

Das Serum hat den höchsten hier verzeichneten N-Gehalt, die Bk-Werte bewegen sich in völlig normalen Grenzen, die Indices sind von auffallender Gleichmässigkeit und Höhe — ein merkwürdiger Kontrast zu dem klinischen Bild. Es drängt sich die Vermutung auf, dass eine Eiweissverarmung des Serums und eine Herabsetzung der Bk-Werte durch Bluteindickung verdeckt werden. Die normalen Indices sprechen dafür.

Fall 10. Inoperables Portiokarzinom. Der Blutbefund ist in jeder Beziehung durchaus normal.

Fall 11. 84jährige Patientin. Ca. mammae mit Metastasen im 2. Lendenwirbel und multiplen Drüsenmetastasen. Hochgradige Kachexie. Keine Magenbeschwerden.

Auch hier erscheint die Erythropoese nicht gestört. F_z ist entsprechend der geringen Mikrozytose nur wenig herabgesetzt. Dagegen bleibt der N-Gehalt des Serums deutlich unter der Norm.

Fall 12. Pat. leidet seit 2 Jahren an Stuhlbeschwerden, Durchfall. Seit vier Monaten reichlicher Blutverlust. Kachexie deutlich, Hautfarbe typisch.

Hochsitzendes Rektumkarzinom, mit der Umgebung ausgedehnt verwachsen.

Keine Unterernährung.

Das Serum ist normal konzentriert. Bemerkenswert ist, dass die Bk trotz deutlicher Kachexie den zweithöchsten von uns gefundenen N-Gehalt aufweisen. Dagegen ist der F_z infolge der Mikrozytose deutlich herabgesetzt. Letztere kann jedoch sowohl durch die Blutverluste, wie durch Toxinwirkung bedingt sein.

Fall 13. Seit 3 Jahren sicher diagnostiziertes Ca. ventr. Kachexie und Inanition hochgradig entwickelt.

Dementsprechend stark verändertes Blutbild: Sowohl Serum wie Bk zeigen herabgesetzten N-Gehalt. Bei stark erniedrigtem Hb ausgesprochene Mikrozytose. Es ist dies der einzigste Fall einer schweren Anämie von allen Fällen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte. Dieser zeigt auch bei weitem den niedrigsten N-Gehalt der Bk. Die echte Hypochromie ist nur bei Fall 32 hochgradiger.

Fall 14. Starke Abmagerung. Gesichtsfarbe blass. Pat. bricht seit 6 Monaten täglich. Häufige Kolikanfälle.

Ein operativ entfernter, das Darmlumen beinahe verschliessender Tumor des oberen Colon descendens wird als entzündliche Neubildung festgestellt.

Das Blutbild bietet Interesse, weil seine Entstehung wohl mit Recht auf reine Inanition zurückgeführt werden kann. Die Herabsetzung der Serumkonzentration entspricht schon seit längerer Zeit Bekanntem. Auffallend ist die völlig normale Bk-Zusammensetzung, der auch die Indices parallel gehen. Die Inanition hätte also in diesem Falle nur das Serum verändert, die Erythropoese dagegen nicht berührt.

Zusammenfassend ist über das Blut bei Karzinom zu sagen: Trotz schwerster klinischer Krankheitsbilder ist das Blut in der Mehrzahl der Fälle ganz normal. Nur in wenigen Fällen ist das Serum etwas eiweissärmer. Sind die Färbeindices der Zahl herabgesetzt, so hängt das mit Ausnahme von Fall 13 mit einer Mikrozytie zusammen. Die Zusammensetzung der Bk ist normal wieder mit Ausnahme des Falles 13, in dem eine hochgradige Anämie vorliegt.

Der Fall von reiner Inanition bestätigt die bekannte Erfahrung, dass diese wohl zu einer Verarmung des Plasmas an Eiweiss, nicht jedoch zu einer Anämie führt. Auch hier zeigen die Bk einen durchaus normalen Eiweissgehalt.



II. Lungentuberkulose.

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grö[illegible]
15. II. Grades, starke Dyspnoe, Lungenembolie	1,148	7,69	5,49	34,31	49,0	6 730 000	109,5	0,81	0,97	73
16. II. Grades	1,323	8,27	—	—	40,0	5 220 000	84,7	0,81	0,96	76
17. II. „	1,484	9,174	5,71	35,72	40,0	5 600 000	78,0	0,69	0,89	70
18. II. „	1,351	8,41,	5,46	34,12	40,0	5 410 000	90,0	0,83	1,02	74
19. III. „	1,365	8,431	5,83	36,44	40,0	4 790 000	84,7	0,88	0,96	55
20. II. „	1,463	9,144	5,80	36,25	39,0	5 310 000	83,6	0,79	0,97	73
21. III. „ (Dyspnoe)	1,171	7,319	5,54	34,62	39,0	4 660 000	73,7	0,79	0,86	84
22. III. „	1,295	8,094	5,70	35,62	38,5	5 960 000	79,0	0,66	0,93	64
23. III. „	1,19	7,437	5,65	35,71	38,5	4 680 000	77,0	0,82	0,91	8[illegible]
24. III. „	1,155	8,219	6,02	37,56	35,0	4 460 000	81,4	0,91	1,05	80

Aus den Krankengeschichten ist folgendes zu bemerken:

Sämtliche Fälle sind Lungentuberkulosen II. und III. Grades mit positivem Bazillenbefund und ohne nachweisbare Komplikationen.

Bei Fall 15 wurde die Blutentnahme im letzten Stadium gemacht. Starke Dyspnoe der aufs äusserste abgemagerten Patientin, Zyanose der Schleimhäute, Blaufärbung der Lippen und Finger, deren Endglieder Trommelschlägerform zeigen. Sektion ergibt Embolie der Art. pulmonalis.

Fall 21, 23 und 24 fallen durch besonders starke Abmagerung auf.

Das Serum ist zumeist normal konzentriert, einige, darunter sehr schwere Fälle haben sogar sehr hohen N-Gehalt. Fall 15, 21, 23 und 24, die sämtlich durch starke Abmagerung auffallen, zeigen die niedrigsten N-Werte.

Anders verhalten sich die Bk. Ihre N-Konzentration überschreitet in mehreren Fällen um ein Weniges die untere Grenze des Normalen, auch in den übrigen zeigt sie nur niedere Normalwerte, so dass man im ganzen von einer geringen, aber deutlichen Herabsetzung reden kann. Mit Ausnahme von Fall 18 verlaufen damit die Hb-Werte, ebenso die F_v, annähernd parallel. Zum Teil recht erhebliche Mikrozytose bedingt auch hier stärker herabgesetzte F_z.

Den reinen Lungenerkrankungen seien ein paar Fälle von Lungentuberkulose angeschlossen, die mit Darm- und besonders Nierenerkrankungen kompliziert sind.

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
Fall 25 . .	0,91	5,687	5,67	35,437	45,0	5 380 000	88,0	0,82	0,89	84,0
Derselbe n. 2 Monaten	0,763	4,77	6,69	38,10	41,0	5 510 000	97,0	0,88	1,07	74,5
Fall 26 . .	0,98	6,125	5,57	34,81	35,5	8 810 000	67,0	0,57	0,86	56,0

Aus den Krankengeschichten:

Fall 25. 1. Aufnahme. 35jähriger Mann. Phthisis progressa. Im Röntgenbilde starke fleckige Trübung beider Lungenfelder. Kräftezustand gut. Geringe Oedeme der Beine. Urin: 5—8 pM. Alb., reichlich hyaline Zylinder.



2. Aufnahme. 2 Monate später. Kolossale Oedeme des ganzen Körpers. Lungenbefund wenig verändert. Urin 10—24 pM. Alb.

Sektion: Kavernöse Phthise beider Lungen. Schwere Nephrose beiderseits. Kein Amyloid, keine Darmtuberkulose.

Fall 26. Sehr stark abgemagerte Frau. Gewicht 27 kg! Typische Tabes. Schwere Nephritis und Zystitis. Tbc. pulmonum.

Sektion: Kavernöse Phthise. Chronische Glomerulonephritis beiderseits, eitrige Zystitis. Reichliche tuberkulöse Ulzera in Dünn- und Dickdarm. Kein Amyloid.

Sehr interessant ist es, die beiden Untersuchungen von Fall 25 zu vergleichen. Da fällt zunächst auf die Zunahme der Hydrämie, die aber in diesem Fall sicher keine echte Hydrämie ist, sondern eine Eiweissabnahme. Das zeigen die übrigen Blutwerte: Hb und Zahl sind deutlich höher geworden, auch der Eiweissgehalt der Bk, dementsprechend auch der Hb-Gehalt der Bk-Substanz. Die einzige, am Blutbild erkennbare Störung ist die Verkleinerung der Bk, die so erheblich ist, dass trotz der vermehrten Zahl das Prozent-Volumen kleiner geworden ist. Die kleineren, an Hb und Eiweiss reichen Blutkörperchen stehen in einem merkwürdigen Gegensatz zu dem verwässerten Serum und dem allgemeinen Hydrops des Körpers. Der geringe Eiweissgehalt des Serums ist offenbar nicht der Phthise eigentümlich, sondern hier ist die Nephrose massgebend. Die Annahme liegt nahe, dass der Hydrops des Serums durch die starken Durchfälle nicht zum Ausdruck kommen kann.

Bei Fall 26 besteht eine sehr hochgradige Mikrozytose und eine recht erhebliche Eiweissarmut des Plasmas.

III. Nierenerkrankungen.

Bei den Nierenerkrankungen finden sich nicht selten echte Anämien, die von dem Hydrops des Blutes nicht ohne weiteres zu unterscheiden sind. Finden wir Veränderung der Bk-Substanz, so kann man mit Sicherheit auf eine Veränderung in der Blutbildung schliessen. Mikrozytose ist hier weniger ausschlaggebend, da sie doch recht häufig vorkommt. Wie wichtig hier die Volumenbestimmung ist, braucht demnach nicht auseinandergesetzt zu werden, da ja hier die Zahl uns ganz im Stich lässt und ein herabgesetzter Hb-Gehalt recht vieldeutig ist.

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
27. Glomerulonephritis chron.	0,859	5,369	—	—	34,0	4 900 000	83,6	0,85	1,11	71
Ders. 3 Woch. spät.	0,887	5,544	6,2	38,75	38,0	4 900 000	87,0	0,88	1,04	77
28. Glomerulonephritis acuta haemorrh. .	1,578	9,862	6,04	37,75	31,0	3 900 000	66,5	0,85	0,97	79
Ders. 6 Tage später	1,44	9,00	6,04	37,75	30,0	4 050 000	67,0	0,82	1,01	74
29. Glomerulonephritis acuta haemorrh. . .	1,288	8,05	6,0	37,50	51,5	6 640 000	103,4	0,78	0,91	77
Ders. 4 Woch. spät.	1,435	8,969	6,3	39,37	51,0	6 530 000	113,0	0,86	1,00	78
30. Scharlachnephritis . . .	1,064	6,5	6,2	38,75	35,0	4 690 000	84,7	0,90	1,10	75



Zu der Tabelle ist folgendes zu bemerken: Es wurde in 3 Fällen die Untersuchung wiederholt; bei Fall 28 nach 6 Tagen. Die Werte sind hier mit Ausnahme der Ser.-N-Werte fast dieselben. Eine schöne Bestätigung der Zuverlässigkeit der Methodik.

Dass bei chronischen Nierenerkrankungen mit starkem Eiweissverlust eine Konzentrationsabnahme des Serums eintritt, ist bekannt. Dem entsprechen die hier angeführten Resultate (Fall 27 und besonders 25 und 26). Einen starken Gegensatz dazu bilden die Fälle von akuter hämorrhagischer Nephritis (Nr. 28 und 29) durch ihre auffallend hohen Serum-N-Werte. Ob dem eine prinzipielle Bedeutung zukommt, müssten weitere Untersuchungen ergeben. Zunächst denkt man naturgemäss an N-Retention. Eine Bestimmung des Rest-N wäre vorzunehmen. Gegen die Annahme einer Eindickung sprechen die niedrigen Vol.-Werte von Fall 28 (allerdings ist die Nierenblutung zu berücksichtigen). Im Fall 29 ist der höhere Wert bei der 2. Untersuchung verbunden mit einem niedrigeren Wert des Vol. und der Zahl. In allen Fällen ist der N-Gehalt der Bk durchaus normal, 6,0—6,3. Dem entsprechen Hb-Werte und F_v.

IV. Herzinsuffizienz.

	Serum		Blutkörperchen							
	N pCt.	Eiweiss pCt.	N pCt.	Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
31. Starke Oedeme	1,337	8,356	6,3	39,37	52,0	6 030 000	114,4	0,95	1,00	86
32. „ „	1,31	8,187	5,37	33,56	48,0	7 220 000	88,0	0,61	0,83	66
33. Nierensklerose, Arteriosklerose, Herzinsuffiz.	1,08	6,75	—	—	44,0	8 180 000	96,8	0,59	1,00	54

V. Arteriosklerose.

	Serum N pCt.	Serum Eiweiss pCt.	Bk N pCt.	Bk Eiweiss pCt.	Vol.	Zahl	Hb	F_z	F_v	Grösse
34. Apoplexie	1,21	7,562	—	—	45,0	5 730 000	93,5	0,81	0,94	78
35. „	1,302	8,137	6,15	38,44	50,0	5 570 000	115,0	1,03	1,05	90
36. Arteriosklerose, Nierensklerose	1,291	8,069	5,83	36,44	42,0	4 070 000	87,0	1,07	0,97	103

Auch für diese Fälle gilt das bei den Nierenkrankheiten über die Bedeutung der Vol.-Bestimmung Gesagte.

Zu den Fällen von Herzinsuffizienz ist folgendes zu bemerken: Fall 31 zeigt, trotz des starken Körperhydrops, völlig normale Blutwerte, auch das Serum ist normal konzentriert. Dagegen zeigt Fall 32 bei normalem Serum hochgradige Mikrozytose, Herabsetzung der Konzentration der Bk an N und Hb, ein Befund, der auf Störung der Blutbildung hinweist. Noch erheblicher ist die Mikrozytose in Fall 33, bei normaler Hb-Konzentration der Bk und Herabsetzung der Serum-Konzentration. Die Polyglobulie der beiden letzteren Fälle dürfte durch venöse Blutstauung zu erklären sein. Fall 34—36 zeigen durchaus normale Verhältnisse.



VII.

Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses in Berlin-Pankow.

Zur Blutanalyse[1]).

Von

M. Bönniger.

(Hierzu Tafeln XI und XII.)

Dass die Analyse des Blutes ohne Volumenbestimmung wertlos ist für alle Substanzen[2]), welche in den Blutkörperchen (Bk) und Serum ungleich verteilt sind, muss immer wieder betont werden. Wenn Nägeli in bezug auf den Trockenrückstand des Blutes sagt: „Erst wenn eine Reihe anderer physikalisch-chemischer Ermittelungen, wie spezifisches Gewicht, osmotischer Druck usw. noch ausserdem vorgenommen ist, wenn auch die Werte für Hb und Zahl bekannt sind, dann, aber auch nur dann vermag die Bestimmung einen guten Einblick zu gestatten," hat er gerade das, wodurch der Einblick gewonnen wird, nämlich die Volumenbestimmung[3]), nicht genannt.

Diese ermöglicht es, die Gesamtblutwerte auf die Bk umzurechnen. So erhalten wir Aufschluss über die Zusammensetzung der Bk, die einer direkten einwandfreien Analyse nicht zugänglich sind. Voraussetzung ist die Konstanz des Bk-Vol.

Erhebliche Veränderungen der Bk-Grösse im strömenden Blut müsste den Wert der Bk-Analyse in Frage stellen, oder es müsste zum mindesten gelingen, die Bedingungen so gleich zu gestalten, dass dieser Fehler ausgeschaltet wird.

2 Momente sind hier zu nennen: osmotische Druckverschiebungen des Plasmas; aber diese spielen offenbar keine grosse Rolle. Von sehr viel grösserer Bedeutung sind die durch die Zellatmung gesetzten Veränderungen. Das weitverbreitete Misstrauen gegen die Vol.-Bestimmung ist also zunächst nicht ganz unberechtigt, wenn es auch zumeist durch ganz andere und falsche Anschauungen bedingt ist. Dieses Misstrauen steht jedoch in einem auffälligen Gegensatz zu der hohen Wertschätzung, der sich die üblichen Analysen des Serums allüberall erfreuen. Merkwürdigerweise hat niemand gegen diese etwas einzuwenden, obgleich sich das Serum mit einer Bk-Vol.-Aenderung auch verändern muss. (Nur Hamburger, Ionenlehre I, beschäftigt sich mit dieser Frage.)

Ohne Bedenken nimmt man die für das Serum gefundenen Werte als für das strömende Blutplasma geltend an, und zwar auch Serum,

1) Die Arbeit wurde im Wesentlichen bereits vor mehreren Jahren abgeschlossen.

2) Eine Ausnahme macht als Träger der Hauptfunktion des Blutes das Hämoglobin.

3) Ueber den Wert desselben an sich habe ich in der Zeitschr. f. klin. Med. Näheres ausgeführt.



das aus geronnenem Blut sich „ausscheidet". Ich glaube, die meisten Autoren haben dabei noch die dunkle Vorstellung, dass dieses Serum zum Teil noch aus den Bk ausgepresst wird, indem sich das Blutkoagulum zusammenzieht. Nun, ich meine, die grobchemische Gleichheit beweist zur Genüge, dass selbst bei der spontanen Gerinnung die Bk ihr Vol. behalten, denn wenn etwas aus ihnen herausträte, müsste Serum und Plasma erheblich verschieden sein. Bei jeder Veränderung des Bk-Vol. tritt mit der Konzentrationsänderung der Bk auch eine solche des Serums ein, und zwar ist diese bei hohem Bk-Vol. grösser als die Veränderung der Bk selbst.

Ein Beispiel: Würde sich ein Bk-Vol. von 50 auf 60 pCt. vergrössern, so würde die Konzentration der Bk sich um 16,6 pCt. vermindern, die des Serums um 25 pCt. ansteigen.

Wenn auch die Grössenverschiebungen niemals so gross sind, so ist doch wohl einleuchtend, wie inkonsequent es ist, gegen die gebräuchlichen Analysen des Serums nichts einzuwenden, während man die Bestimmungen des Vol. wegen der Schwankungen desselben nicht anerkennen will.

Die durch O- und CO_2-Aufnahme bedingten Vol.-Aenderungen sind in der Tat nicht ganz klein. Ich finde z. B. bei CO_2-Durchleitung durch defibriniertes Blut eine Vol.-Vergrösserung von 46 auf 52 pCt.; das ist das Maximum. In der Regel ist sie nicht grösser wie 6 pCt. Dabei sind die Bk in vivo ja nicht mit CO_2 gesättigt und somit die Unterschiede noch kleiner.

Eingehende Analysen der Bk vor und nach Durchleitung von CO_2 hat v. Limbeck gemacht. Ich muss diesen jeglichen Wert absprechen, komme darauf zurück. Derartig grosse Verschiebungen durch CO_2 gibt es nicht.

Hamburger (l. c.) hat venöses und arterielles Blut verglichen und er findet geringe Unterschiede der Bk-Grösse sowie auch der Serumtrockensubstanz und des Chlors. Man ist nun ja beim Menschen auf venöses Blut angewiesen. Beim ungestauten Venenblut sind die Unterschiede sehr gering und dürften unter den gleichen Verhältnissen auch ziemlich gleichmässig sein. Sehr wichtig ist es aber, nicht stärker zu stauen, da hierdurch erheblichere Veränderungen eintreten. Am besten ist es, sich jedesmal an dem zu untersuchenden Blut zu überzeugen, ob es einigermassen mit dem arteriellen übereinstimmt (Zahl, Vol., Hb). Jede Veränderung des Verhältnisses dieser Zahlen zu einander lässt ja Vol.-Verschiebungen mit Sicherheit erkennen. Für Hb und alle Substanzen, die sicher impermeabel sind, kann man unter Umständen die gefundenen Werte korrigieren[1]).

Wenn erhebliche Grössenveränderungen der Bk im strömenden Blut öfter vorkommen, so müsste man häufiger grosse Hb-, N- usw.-arme und umgekehrt kleine Hb- usw.-reiche Bk finden. Aber gerade das Umgekehrte ist der Fall. Die kleinen Bk sind häufig Hb-arm, die grossen Hb-reich. Es ist das wohl ein Beweis, dass diese Bk schon an ihrer Bildungsstätte so entstanden sind. Ueberhaupt ist kaum anzu-

1) Unter Zuhilfenahme der neuen Mikromethoden dürfte die Entnahme des Blutes bei ungestauten Venen und die Anwendung von Hirudin empfehlenswert sein.



nehmen, dass die Zusammensetzung der Bk sich im Blut noch wesentlich ändert (von den eigentlichen Blutgiften wird hier abgesehen). Für den Hb-Gehalt ist das ja wohl allgemeine Anschauung. Aber auch für die meisten anderen Substanzen — der N-Gehalt, soweit er nicht auf Hb zu beziehen ist, beträgt nicht mehr wie etwa den 6. Teil des Gesamt-N —, für die auch im Reagensglas die Bk impermeabel sind, ist diese Annahme gerechtfertigt. In erster Linie kommen da alle Eiweisskörper in Betracht, ferner die meisten Kationen, wie Kalium, Kalzium, Magnesium. Man muss wohl annehmen, dass diese Elemente in den Bk alle unveränderlich sind. Mit einem bestimmten Bestand ausgerüstet, verlässt das Bk die Stelle seiner Entwicklung und behält sie unverändert während seines Kreislaufs in der Blutbahn. Ein Teil der Anionen kann die Bk verlassen und in sie hineindringen. Sie vermitteln offenbar auch den Stoffwechsel. Da aber die in Betracht kommenden Kationen nicht hinein — noch hinaus — können, so findet eben immer nur ein Austausch statt[1]).

Wenn wir demnach eine abnorme Zusammensetzung der Bk im obigen Sinne finden, so ist anzunehmen, dass die Blutbildung gestört ist.

Bei den seltenen Fällen von Hypertonie des Plasmas wäre dann allerdings eine Verkleinerung des Volumens und eine erhöhte Konzentration der Bk notwendige Folge, wenn die Hypertonie durch Bk-impermeable Substanzen hervorgerufen wäre. Es kommen da praktisch nur schwere Niereninsuffizienzen in Betracht.

Noch weniger braucht man bei der Analyse mit einer Vergrösserung des Volumens infolge verringerter $\triangle$ Depression des Plasmas zu rechnen. Das kann es nur experimentell geben. Warum die Bk für den Wassertransport von Bedeutung sein sollen, ist mir unverständlich.

Was nun die Methodik betrifft, so ist nach Hamburger die Art der Defibrinierung von grosser Bedeutung. Er findet, dass das Serum des an der Luft defibrinierten Blutes an Trockensubstanz abnimmt. Jedoch sind diese Unterschiede merkwürdig verschieden, trotz gleicher Versuchsbedingung. Z. B. bei Versuch II (venöses Blut) 3,6 pCt., bei Versuch IV 0,64 pCt. Ich gehe hier nicht näher darauf ein, hoffe an anderer Stelle darauf zurückzukommen.

Ich habe bisher stets das Blut in einem weithalsigen Glase (am besten ist ein kleines Präparatglas) in der gewöhnlichen Weise mit Glasstab defibriniert. Ich möchte auch glauben, dass menschliches Blut mit hoher Vol.-Zahl auf die Art, wie sie Hamburger empfiehlt, nicht zu defibrinieren ist, weil durch Beschlagen des Glases Hämolyse eintritt[2]).

Sodann habe ich mit meinem Mitarbeiter Robert Meyer[3]) mehrere Versuche angestellt zum Vergleich des Plasmas, Serums, das einmal spontan abgeschieden, und Serums von defibriniertem Blut (N und Cl). Es wurden keine konstanten Unterschiede gefunden.

1) Wie gross auch die Literatur über die Permeabilität der Bk ist, so ist das, was als gesichertes Tatsachenmaterial über diesen Austausch vorliegt, noch recht dürftig. Hier sind umfassende analytische Untersuchungen notwendig.

2) Bei schweren Polyzythämien ist es überhaupt sehr schwierig, Hb-freies Serum zu gewinnen.

3) Siehe die vorstehende Arbeit.



Endlich beweisen die mittels der von mir angewendeten Methoden gewonnenen Analysen zur Genüge, dass sie brauchbares Material ergeben. Ja, vielleicht erreicht man durch die Luftdefibrinierung gerade möglichst gleichmässige Verhältnisse.

Meyer hat diese Untersuchungen in meinem Laboratorium fortgesetzt. Nun ist es ja nicht leicht, so ein grösseres Zahlenmaterial durchzuarbeiten. Wer sich ein Urteil verschaffen will, muss sich der mühsamen Arbeit unterziehen, die Zahlen alle einzeln durchzugehen und zu vergleichen. Das kann nur Jemand, der sich ganz speziell mit dem betreffenden Gegenstand beschäftigt. Und auch der verlässt sich mehr oder weniger auf das, was der Autor aus seinen Zahlen herausliest. Ja, nur zu oft kann man bemerken, dass dieser seine eigenen Zahlen nicht durchgearbeitet hat, da er sie sonst kaum in die Oeffentlichkeit gebracht.

Anm.: Ich kann es mir nicht versagen, hierfür ein höchst bemerkenswertes Beispiel anzuführen. Es sind Untersuchungen v. Limbeck's, die ich bereits erwähnte: Analysen von Blut vor und nach der Einwirkung von CO_2, die anstandslos und sehr ausführlich von Hamburger in sein schon mehrfach angeführtes ausgezeichnetes Buch übernommen wurden. Hamburger liest aus dem Ergebnis das heraus, was in seinen Gedankengang hineinpasst, ohne sich um die einzelnen Zahlen weiter zu kümmern. Nun sind die Untersuchungen schon deshalb fehlerhaft, weil nicht wirklich isotonische Kochsalzlösung bei der Vol.-Bestimmung nach Bleibtreu verwendet wurde, sondern eine stark hypotonische (nach den ursprünglich von Bleibtreu angegebenen Vorschriften). Aber trotzdem ist es interessant, sich diese Zahlen Limbeck's etwas genauer anzusehen.

v. Limbeck nimmt 2 Portionen defibrinierten Blutes. Durch eine leitet er CO_2. Beide Portionen werden analysiert. In dem CO_2-Blut findet er nun eine um 380 000 grössere Zahl pro Kubikmillimeter. Diese Vermehrung von 7 pCt. der Bk ist mit keinem Wort berührt. Der N-Gehalt des Gesamtblutes ist gar um 22 pCt.! erhöht, von 2,4435 auf 2,982 usw. Dinge, die mit dem Vol. und der falschen Methodik ja nicht das geringste zu tun haben. Auf die höchst bizarren Cl-Verhältnisse komme ich später zurück. Der N-Gehalt der durch die CO_2-Behandlung grösser gewordenen Bk hat zugenommen um 14 pCt., die Trockensubstanz um fast 20 pCt. Hier ist gegenüber dem O-Blut das Vol. um etwa 40 pCt.!! grösser. Da kann man wohl sagen, der Autor hat sich seine Zahlen nicht viel angesehen, froh des gewonnenen Resultats, das ja freilich für den oberflächlichen Blick recht imponierend ist.

Das Bedürfnis, eine bessere Uebersicht über die chemischen Analysen des Blutes zu gewinnen, haben mich zu dem Versuch veranlasst, dieselben in Kurven darzustellen. In der Tat wird dadurch die Uebersichtlichkeit eine wesentlich bessere und die toten Zahlen bekommen auch für den Leben, der dem Gebiet ferner steht. Man gewinnt zudem eine ganz vortreffliche Kontrolle der Untersuchungen.

Die Grundlage des Systems kann natürlich nur das Vol. der Bk sein. Es beginnt mit 0 (Normalwerte für das Serum) und steigt bis 100 pCt. (Normalwerte für die Bk). Das Vol. von 45 pCt. ist der Normalwert für das Gesamtblut und entspricht ungefähr einer Zahl von



5 000 000 und einem Hb-Wert von 100[1]). Zahl und Hb fügen sich so leicht dem System ein. Normalwerte von N und σ für das Serum sind bekannt; für die Bk von mir in glänzender Uebereinstimmung mit den von Kossler mittels einer ganz anderen Methode festgelegt. Im Mittel fand ich annähernd 6 pCt. bzw. 1096. Kossler's Normalwerte (von 5 Fällen) schwanken zwischen 5,3 und 5,9 Gewichts- = 5,8 und 6,4 Vol.-pCt. (seine Bestimmungen mit hypotonischen Lösungen sind dabei nicht berücksichtigt). σ habe ich für die Kossler'schen Fälle berechnet, sie bewegen sich zwischen 1093 und 1099.

Ohne weiteres ergibt sich dadurch die Einteilung der Ordinate; es ergeben sich zugleich die Normalwerte für das Gesamtblut:

$$\text{Vol.} = 45;\ \sigma = 1060{,}2;\ \text{N} = 3{,}41,$$

wie letztere ja hinreichend bekannt sind. Auf der Abszisse wurden die Untersuchungen von verschiedenen Tagen oder auch gleichwertige Fälle eingetragen. Die Punkte dann verbunden. Die Gestaltung der Kurve selbst hat im letzten Falle keine Bedeutung, da hierzu die Zusammenstellung der Fälle massgebend ist. Die Kurve will nur sofort den betreffenden Wert kenntlich machen. Die Normalwerte, sowohl Blut als Serum und Bk fallen in einem Punkte zusammen; je weiter sie auseinander liegen, desto mehr weichen sie vom Normalwert ab. Die 0-Punkte liegen naturgemäss verschieden, nur Hb und Zahl und Substanzen, die ausschliesslich in den Bk vorhanden wären, stimmen mit dem 0-Punkt des Vol. überein. Wie N und σ lässt sich jede beliebige Bestimmung eintragen. Alle Substanzen, die im Serum in grösserer Menge enthalten sind wie in den Bk, steigen von oben nach unten an. So z. B. das Cl, dessen Normalserumwert 0,38 pCt. (0-Punkt des Vol.), dessen Normal-Bk-Wert nach meinen Untersuchungen 0,18 pCt. beträgt.

Die 0-Punkte der einzelnen Substanzen müssen verschieden liegen, wenn wir Blut, Bk und Serum einheitlich in Kurven darstellen wollen. Es ist klar, dass das einen grossen Nachteil mit sich bringt. Die einzelnen Bestimmungen, z. B.: Hb, N und σ, lassen sich nur vergleichen, wenn sie nicht weit vom Normalwert abweichen. Da das Verhältnis von N zu σ in den Bk ein ganz anderes ist (offenbar infolge des grossen Salzgehaltes des Serums, da der nicht koagulable N im allgemeinen keine Rolle spielt), so müssen besonders diese Serumwerte (N und σ) immer stärker auseinander weichen, je weiter sie von der Norm absinken. Wenn wir genaue Vergleichswerte haben wollen, so müssen wir sie auf denselben 0-Punkt bringen. Die Werte für Bk, N und σ steigen dann vom Vol.-0-Punkt an bis 6 bzw. 1096. Die Werte für Serum-N fallen von 1,3 in demselben Grade wie bei den Bk bis 0. Wenn wir nun den 0-Punkt von σ mit dem von N übereinstimmend machen, so müssen die Abstufungen für σ grösser werden.

Ueber die Methodik ist noch folgendes zu bemerken: Das Vol. wurde mit meinem Volummeter[2]) bestimmt. Die Zuverlässigkeit der Bestim-

1) Die für das Sahli'sche Hämometer notwendige Korrektur ergibt sich aus einer grösseren Zahlenreihe. Zur Eichung eignet sich das Vol. sehr viel besser wie die Zahl, noch besser der N-Gehalt der Bk.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 4.



mung durch Zentrifugieren in Kapillaren scheint mir durch das vorliegende Material genügend erwiesen.

N wurde mit 2 × 2 ccm Blut oder Serum bestimmt nach Kjeldahl, σ pyknometrisch, Cl nach Volhard mit 2 × 4—5 ccm nach Veraschnung bis zum wasserklaren Filtrat. Die Zählung geschah mit Bürker's Kammer, die einen ganz erheblichen Fortschritt gegen die alte Thoma-Zeiss'sche bedeutet. Die Hb-Bestimmung wurde mit dem Sahli'schen Apparat gemacht. Eine Zeit lang habe ich mit dem Plesch-schen Kolbenkeilhämoglobinometer gearbeitet. Ich bin davon ganz zurückgekommen, weil die Genauigkeit mir nicht viel grösser zu sein scheint, ausserdem aber eine Veränderung der Vergleichslösung im Laufe der Zeit eintritt. Jeder Ersatz an dem Apparat ist mit ausserordentlich hohen Kosten verbunden, ganz im Gegensatz zu dem einfachen Sahlischen Apparat. Die Bestimmungen wurden mit möglichster Genauigkeit gemacht. So wurde die Mischung mit einem unten etwas abgebogenen Draht vorgenommen, um das Umdrehen zu vermeiden. Trotzdem wird man aus den Kurven des öfteren eine auffällige Unstimmigkeit zwischen Hb und N der Bk ersehen, so zwar, dass bei gleichartigen Fällen, z. B. bei der Lungentuberkulose einmal Hb bedeutend grösser ist als N, das andere Mal umgekehrt. Im allgemeinen ist die Uebereinstimmung dabei eine gute. Nun müsste man a priori ja annehmen, dass der Hb-Gehalt konstanter oder zum mindesten ebenso konstant wäre wie der N-Gehalt; aber das ist nicht der Fall, sondern der Hb-Gehalt der Bk zeigt ganz erheblich grössere Schwankungen wie der N-Gehalt, der, worauf ich ganz besonders Wert legen möchte, mit dem Bk-σ mit wenigen Ausnahmen ganz parallel geht. Nun muss man berücksichtigen, dass ein Fehler der Hb-Bestimmung z. B. auf ein Vol. von 20 umgerechnet sich mit 5 multipliziert, wobei sich allerdings der prozentuelle Fehler nicht ändert. Da aber beim Sahli-Hämometer der optische Ablesungsfehler nach Nägeli trotz grösster Uebung und Sorgfalt immer noch 5 pCt. (pro 100 Gesamtblut) beträgt, so würde dieser Fehler für den Hb-Gehalt, der einem Vol. von 20 entspricht, 11,4 pCt. $\left(5 \cdot \frac{100}{44}\right)$ betragen. Das geht natürlich über das erträgliche Mass hinaus, zumal nicht viele Untersucher die Geschicklichkeit und Uebung Nägeli's haben werden. Für schwerere Anämien unter 20 Vol. oder gar unter 10 sind die Bestimmungen ganz unbrauchbar. Nägeli empfiehlt ein mehrfaches Blutquantum bei den schweren Anämien zu nehmen. Für unsere Untersuchungen reichert man das Blut an Bk an, indem man ihm nach Absedimentierung einen grösseren Teil des Serums abnimmt und alle Bestimmungen mit diesem angereicherten Blut macht. Man hat dann zugleich den Vorteil, weniger Material zu gebrauchen, da das ganze Blut zur Analyse verwendet wird. Bei einem Vol. von 25 pCt. kann man z. B. von 50 ccm Blut 25 ccm Serum zur Analyse verwenden und würde dann die Bestimmungen an dem Blut mit einem Vol. von 50 vornehmen.

Meine Untersuchungen sind so vorgenommen und trotzdem finden sich diese Differenzen von N und Hb.

Aber auch bei Fällen, wo das Vol. annähernd normal ist, wie z. B.



bei den von Meyer untersuchten Lungentuberkulosen, zeigt sich das Gleiche. Hb schwankt hier um 20 pCt. des Mittels, dagegen der N-Gehalt nur um 10 pCt. Ja, bei den Nierenerkrankungen, wo wohl das Gegenteil begreiflich wäre[1]), zeigen die N-Bk-Werte Differenzen von nur 5 pCt. um das Mittel, die des Hb 13 pCt.

Ich glaube, dieses auffällige Ergebnis ist wohl nur durch die Unzuverlässigkeit der Hb-Bestimmung zu erklären. Nun finden sich solche Unstimmigkeiten zwischen N und Hb auch bei Kossler, der die Hb-Bestimmungen mittels des Extinktionskoeffizienten machte. Das scheint mir vorerst noch dafür zu sprechen, dass auch diese Methode nicht genügend Exaktheit besitzt. Mir ist es wenigstens nicht plausibel, dass beim Normalen in einem Falle der Rest-N-Gehalt der Bk (Gesamt-N-Gehalt — Hb-N) nur 7 pCt. des Gesamt-N, in einem anderen bei ganz gleichem N-Gehalt (5,822 und 5,780) 24 pCt. beträgt (bei einem Anämischen sogar 36 pCt.). Die Hb-Werte der normalen Bk schwanken bei Kossler um 20 pCt. des Mittels, die N-Werte um 10 pCt. Hier meine ich, kann nur die Ungleichheit der Genauigkeit beider Methoden die Ursache sein[2]).

Bei den pathologischen Fällen käme ja immerhin die Möglichkeit in Betracht, dass das Hb verändert und seine Färbekraft eine andere geworden wäre. Eine solche Annahme machte ja Pappenheim zur Erklärung des erhöhten Färbeindex bei der Perniziosa. Wenn man diese Erklärung auch angesichts der hohen Konzentration (N und σ) der Bk nicht anerkennen kann, so wäre doch bei solchen Unstimmigkeiten zwischen N und Hb an derartige Möglichkeiten zu denken. Die bisherigen Untersuchungen über die O-Bindung des Hb bei den Anämien geben dafür allerdings keinerlei Anhaltspunkte.

Auf der Tafel XI findet sich eine Zusammenstellung meiner 1912[3]) veröffentlichten Fälle, nach dem Vol. geordnet ohne Rücksicht auf die Diagnose. Die Kurven in der Mitte bedeuten die Gesamtblut-, die obere die Bk-, die untere die Serum-Werte. Man erkennt ohne weiteres wie wertlos die Gesamtblutwerte an sich sind. Im grossen ganzen gehen diese dem Vol. proportional, wenn natürlich auch starke Abweichungen vom Normalen bei den Bk, besonders bei grossen Vol., hier in einer Zacke zum Ausdruck kommen muss, und zwar um so mehr, wenn Serum und Bk gleichsinnig verändert sind.

Dagegen spielt bei den kleinen Vol. der schweren Anämien die Konzentration der Bk für die Gesamtblutkurve nicht die geringste Rolle, vielmehr ist das Serum hier ausschlaggebend. Weil die Konzentration

1) Da der Rest N (N — koagulabelem N) zum grössten Teil Harnstoff ist, so ist anzunehmen, dass er in die Bk eindringt. Da er aber 0,2 pCt. kaum übersteigt, hat er auf den Bk-N-Gehalt wenig Einfluss.

2) Geringe Differenzen zuungunsten des Hb ergäben sich allerdings bei einem Fehler des Vol. Wenn z. B. dieses statt des Gefundenen von 55 pCt. nur 50 pCt. betrüge, so würde dieser Fehler für das Hb einen solchen von 9, für den N-Wert von 6.6 pCt. ergeben; also einen geringen Unterschied. Dabei ist ein Fehler von 10 pCt. bei der Vol.-Bestimmung gänzlich ausgeschlossen.

3) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.



des Serums stark herabgesetzt ist, bewegen sich die N- und σ-Kurven des Gesamtblutes bedeutend unter der des Vol. Die Vielgestaltigkeit der Bk-Kurve kommt dadurch zustande, dass perniziöse und sekundäre Anämien wechseln. Die Kurvengipfel sind jedesmal Perniciosae, die Senkungen sekundäre. In der Gesamtblutkurve kann davon nichts zum Ausdruck kommen.

Die Kurve 1, Taf. XI, hat nur Demonstrationswert, indem sie jedem die völlige Wertlosigkeit der Gesamtblutanalysen ohne Vol. vor Augen führt. Das gilt für Trockensubstanz, spezifisches Gewicht und — wie gesagt — für alle Substanzen, die in Körperchen und Plasma ungleich verteilt sind.

Es hat praktisch natürlich nicht den geringsten Zweck, die Gesamtblutwerte einzutragen. Wir beschränken uns hier auf Vol.-, Zahl- und Hb-Kurve. Die folgenden Kurven sind nach den S. 67 beschriebenen Grundsätzen gehalten, sie gestatten einen absolut korrekten Vergleich von Hb, N und σ.

Leider ist mein Material nicht so vollständig, wie es wünschenswert wäre. Ich habe im folgenden die zusammengehörigen Fälle zusammengestellt, zunächst

Normales Blut.

Man sieht sehr einförmige Kurven. Die Werte halten sich nahe an der Normallinie. Nur die Zahlen sind zum Teil recht hoch, was ja aber bekanntlich auch bei ganz Gesunden nicht so selten ist. Ganz besonders möchte ich nochmals auf die auffällig geringen Schwankungen des N-Gehalts und σ der Bk hinweisen. Ersterer bewegt sich in den engen Grenzen von 5,9 und 6,3 pCt.; das sind Schwankungen um 6 pCt. des Mittelwerts. N und σ liegen dicht zusammen.

Sekundäre Anämien.

Vol., Hb und Zahl sind stark herabgesetzt. Leider fallen hier die Hb-Werte etwas aus dem Rahmen heraus (cf. S. 68). Die Zahl ist stets kleiner als es dem Vol. entspricht, zum Teil recht erheblich.

Der N-Gehalt und σ der Blutkörperchen zeigen eine der Schwere der Anämie entsprechende Abnahme. Vol.-, N- und σ-Kurve verlaufen in gleichmässiger Senkung[1]). Gerade hier verdienen die Hb-Werte kein Vertrauen, da sie mehrfach von N und σ recht erheblich abweichen. Man kann wohl mit Sicherheit sagen, dass auch der Hb-Gehalt der Bk entsprechend N und σ herabgesetzt sein muss; besonders im Falle 5, wo der N-Gehalt um 18 pCt. der Norm gegenüber zu niedrig ist, σ ungefähr ebenso. Dabei ist natürlich ein fast normaler Hb-Gehalt nicht denkbar und im allgemeinen dürfte die Regel gelten, dass bei den schweren sekundären Anämien die Konzentration der Bk entsprechend dem Grade der Anämie herabgesetzt ist, wenn auch dieser fast völlige Parallelismus ein Zufall ist, schon aus dem einfachen Grunde, weil Blu-

1) Mit Ausnahme von Fall 4, wo N auffällig viel tiefer liegt wie σ. Bei der sonstigen Uebereinstimmung könnte man geneigt sein, einen Versuchsfehler anzunehmen.



tungen ja vielfach eine grosse Rolle spielen, die zunächst eine Verkleinerung der Bk nicht zur Folge haben.

Die Serumwerte sind gegenüber der Norm herabgesetzt. N und σ zeigen eine auffällig gleichmässige Herabsetzung.

Perniziöse Anämien.

An der Gesamtblutkurve fällt zunächst auf, dass die Zahlenkurve weit unter der des Vol. liegt, d. h. die Grösse der Bk ist grösser als normal, z. T. recht erheblich.

Die Konzentration der Bk, N und σ — auch hier finden sich in 2 Fällen stärkere Abweichungen des Hb vom N — ist hoch, in einzelnen Fällen vielleicht eine Spur übernormal, in 1 Fall niedriger als normal. Wenn man das mikroskopische Bild berücksichtigt, könnte das erklärlich erscheinen. Wir ermitteln ja nur Durchschnittswerte und es ist zu vermuten, dass zahlreiche Zellen Hb-arm sind, wie es bei der Perniziosa auch viele Mikrozyten gibt, trotz der vorherrschenden Makrozytose. So wäre anzunehmen, dass zahlreiche Zellen einen grösseren N- und Hb-Gehalt besässen, als es unseren Mittelwerten entspricht[1]), die naturgemäss auch einmal unter der Norm liegen können. Das Gleiche gilt von der Grösse der Bk.

Im übrigen geben aber die Kurven der perniziösen Anämien ein so charakteristisches Bild, dass wenn der Streit um die Sonderstellung dieser Anämie nicht längst entschieden wäre, jeder Zweifel verstummen müsste.

N- und σ-Werte des Serums sind in der Mehrzahl der Fälle recht erheblich herabgesetzt. Bei Nr. 2 findet sich eine auffällig grosse Differenz zwischen N und σ; hier dürfte wohl wahrscheinlich ein hoher Rest-N die Ursache sein. Sonst aber ist die Uebereinstimmung zwischen den N- und σ-Werten des Serums bei der starken Verringerung des Eiweissgehaltes erstaunlich, da man doch erwarten sollte, dass σ bei dem gleichbleibenden Salzgehalt in geringerem Grade herabgesetzt sein müsste.

1) Sehr erheblich scheinen jedoch die Differenzen im Hb-Gehalt nicht zu sein, da das spezifische Gewicht der einzelnen Zellen nicht so verschieden ist, dass sich eine Schichtung der roten Bk beim Zentrifugieren nachweisen lässt. Es wurde in einem Falle von perniziöser Anämie, bei dem sowohl der Grössenunterschied der Zellen, wie auch ihre Färbbarkeit sehr verschieden war, das defibrinierte Blut in N-förmigen Glaskapillaren zentrifugiert und aus den Bk verschiedener Abschnitte Ausstriche gemacht. Es konnte ein sicherer Unterschied nicht festgestellt werden. Das ist um so auffälliger, als die kernhaltigen Bk, Normoblasten, wie Megaloblasten sich mit den weissen Bk vollständig an der Oberfläche schichten. Sie waren hier massenhaft vorhanden, während in gewöhnlichen Ausstrichpräparaten nicht ein einziges gefunden worden war. (Auch für praktische Zwecke zur Erleichterung des Auffindens der Megaloblasten kann dies Verfahren empfohlen werden.)

Wie das mikroskopische Bild der Bk aus den verschiedenen Schichten, so hat auch die Bestimmung des Hb-Gehalts derselben keinen Unterschied ergeben. Der Hb-Gehalt war innerhalb der Fehlergrenzen der gleiche und betrug im Mischblut 194 pCt. (Sahli), in den oberen Schichten 200, in den untersten 198. Auf die Einzelheiten des Versuchs gehe ich hier nicht ein.



Herz- und Nierenerkrankungen.

Leider ist das vorliegende Material noch recht unvollständig. Bei meinen Untersuchungen fehlen insbesondere Hb und Zahl. Und doch ist gerade bei der Lösung der hier in Betracht kommenden Fragen möglichste Vollständigkeit notwendig. Die Verhältnisse liegen hier recht kompliziert und komplizierter, als sie im allgemeinen dargestellt werden. Die Vol.-Bestimmung ist hier eines der wichtigsten Untersuchungsmittel und bisher überhaupt noch nicht herangezogen.

Einige allgemeine Vorbemerkungen muss ich vorausschicken.

Was zunächst den Begriff der Hydrämie betrifft, so wird dieser vielfach heute noch in dem Sinne eines vermehrten Wassergehaltes des Blutes angewandt. Das ist ganz falsch, denn in dem Sinne ist natürlich jedes anämische Blut hydrämisch. Den Wassergehalt des Gesamtblutes allein zu bestimmen, ist überhaupt wertlos, wie oben ausgeführt. Es ist klar, dass der Begriff Hydrämie nur auf das Serum bezogen werden darf. Man versteht darunter ein Serum oder Plasma mit erhöhtem Wassergehalt, womit aber keineswegs ausgedrückt ist, dass dieser Zustand durch Wasseraufnahme ins Blut entstanden ist. Er kann auch durch ein Minus an Eiweiss eingetreten sein, wie das bei Nephrosen mit hoher Eiweissausscheidung sicherlich der Fall ist, ebenso bei Inanition.

Ist die Hydrämie durch Flüssigkeitsaufnahme[1]) ins Blut bedingt, so gibt es wieder zwei Möglichkeiten: Zunächst die Hydrämie im engeren Sinne: Zu dem an sich unveränderten Blut ist Flüssigkeit hinzugekommen, seröse Plethora. Der Blutbefund ist dann zwar ein anämischer; es besteht eine hydrämische (primäre) Polyplasmie mit Herabsetzung von Hb, Zahl und Vol. und trotzdem eigentlich keine Anämie.

Wenn dagegen die Flüssigkeit zum Ersatz für fehlendes Blut (nach Blutungen) oder fehlende Bk (sonstige Anämien) aufgenommen worden ist, so müssen wir von einer sekundären Polyplasmie mit Hydrämie sprechen. Denn es ist, wenn nicht für alle, so doch sicherlich für die meisten Anämien eine Oligämie nicht anzunehmen. Dann aber muss wie bei der posttraumatischen das verlorene Blut, bei den anderen Anämien das fehlende Bk-Vol. durch Plasma ersetzt werden. Nehmen wir z. B. an, dass ein Bk-Vol. von 50 pCt. auf 20 pCt. durch Blutzerfall oder auch geringere Produktion vermindert wird, so würde nur dann bei unserer Untersuchung ein Bk-Vol. von 20 pCt. gefunden werden, wenn die Blutmenge im übrigen unverändert geblieben wäre, sich also um 30 pCt. verringert hätte. Wird aber das fehlende Bk-Vol. durch Flüssigkeit ersetzt, so würde das Bl.-Vol. auf 14 pCt. verringert werden. So wird durch diesen sicherlich sehr zweckmässigen Vorgang automatisch — natürlich nur für unsere Untersuchung — die Anämie verstärkt.

Gleichzeitig ergäbe sich eine Hydrämie. Wenn eine eiweissfreie Flüssigkeit aufgenommen wäre, würde sich der N-Gehalt des Serums von

1) Ich vermeide den Ausdruck Plasmaaufnahme aus den Geweben, da die aufgenommene Flüssigkeit weder Blut- noch viel weniger Gewebsplasma ist. Ihre Zusammensetzung ist in den einzelnen Geweben sicher recht verschieden, niemals aber die des Blutplasmas. Dazu kommt die enteral aufgenommene Flüssigkeit.



1,3 auf 0,72 verringern. So würde jede Anämie auch eine Hydrämie unmittelbar bedingen, womit natürlich nicht gesagt sein soll, dass dies allein die Ursache der Hydrämie bei den Anämien wäre.

Theoretisch ist endlich noch eine Ursache der Polyplasmie und Hydrämie in Betracht zu ziehen, nämlich die Schrumpfung der Bk. Da eine solche bisher nicht nachgewiesen, gehe ich nicht weiter darauf ein. Diejenigen Autoren jedoch, welche das Bk-Vol. für eine so schwankende Grösse halten, seien hier nochmals ganz besonders auf diesen Punkt hingewiesen.

Mit der Anhydrämie ist es ganz analog. Sicherlich hat man hier weniger mit einem primär erhöhten Eiweissgehalt des Plasmas zu rechnen. Indessen ganz von der Hand zu weisen ist diese Möglichkeit nicht, da wir über die Eiweissregulation des Plasmas nichts wissen. Man kann also zunächst nicht mit Sicherheit behaupten, dass ein erhöhter Eiweissgehalt immer auf einer Abgabe von Flüssigkeit, auf einer Eindickung beruht. Bei dieser müsste man zugleich sekundär eine Polyzytämie erwarten.

Umgekehrt hätten wir bei jeder primären Polyzytämie zunächst eine Verminderung der Plasmamenge und Anhydrämie zu erwarten.

Wenn wir z. B. eine hochgradige Polyzytämie von 80 Vol.-pCt. haben, vorher ein Vol. von 40, so müsste bei gleichbleibender Plasmamenge die Blutmenge auf das Dreifache zugenommen haben. Bei gleichbleibender Blutmenge würde das Plasma auf $^1/_3$ eingeengt sein. Nur in diesem Falle betrüge die wirkliche Vermehrung der Bk das Doppelte des Normalen. Tatsächlich habe ich nur einmal in einem Falle von Vaquezscher Krankheit eine ganz geringe Vermehrung der Serumdichte gefunden, sonst normale Werte. Andere Autoren (Senator, Weintraud) geben herabgesetzte Serumkonzentrationen bei dieser Krankheit an.

Was die Stauungspolyzytämien betrifft, so findet man wohl niemals eine Anhydrämie, sehr häufig eine Hydrämie. (Dass die Polyzytämie hier meistens eine Pseudopolyzytämie [normales Vol. bei vermehrter Zahl] ist, darüber l. c. Näheres.)

Der Körper ist also imstande, hier sehr schnell regulierend einzuwirken, begreiflicherweise leichter als gegenüber der Hydrämie. Auch muss man berücksichtigen, dass diese Veränderungen sich wie bei der Anämie zumeist über viele Monate hinziehen.

Schliesslich kommt auch hier die Quellung der Bk als Ursache der Anhydrämie in Frage. Aber auch für diese gilt das gleiche, was ich oben über die Schrumpfung der Bk als Ursache der Hydrämie gesagt.

Die grosse Schwierigkeit besteht nun darin, dass sich alle die besprochenen Dinge in der verschiedensten Weise kombinieren und gegenseitig verdecken können. Leider besitzen wir immer noch keine sicheren Methoden der Bestimmung der Blutmenge.

Diese beruhen mit Ausnahme der Haldane'schen auf der Feststellung des Grades der Verdünnung, welche im Blut durch Infusion einer bestimmten Flüssigkeitsmenge hervorgerufen ist. Man nimmt isosmotische NaCl-Lösung, weil dadurch die schnell verlaufenden osmotischen Prozesse ausgeschaltet werden sollen. Nun hat aber die blutisotonische NaCl-Lösung eine sehr viel höhere NaCl-Partiärspannung als die Körperflüssigkeit. Also osmotische Prozesse lassen sich auch da-



durch nicht vermeiden. Ein Teil des NaCl und mit ihm Wasser wird sicherlich in kürzester Zeit abgegeben. Aber selbst wenn dieser Fehler nicht hoch zu veranschlagen wäre, könnte doch in pathologischen Fällen mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefässwandung zu rechnen sein, z. B. bei Nierenerkrankungen. [Die auffällig hohen Werte Plesch's[1]) in einzelnen Fällen waren z. T. vielleicht so zu erklären, insbesondere bei den Hunden mit dem hohen Hb-Gehalt.]

Ausserdem gibt es zweifellos eine ganze Reihe von pathologischen Zuständen, die eine gleichmässige Mischung in kürzester Zeit verhindern: z. B. ein Aneurysma oder Venenerweiterungen, Blutstauungen usw. Aber selbst beim Normalen halte ich die Durchmischung in wenigen Minuten nicht für sicher. Auch beim Normalen gibt es wohl Gefässprovinzen, die nicht so schnell eine vollständige Mischung zulassen, wie z. B. die Leber mit ihrem weiten Gefässgebiet.

Auch die Untersuchungen Plesch's scheinen mir keineswegs geeignet, den Beweis der Zuverlässigkeit der Methode zu erbringen. Ich kann hier auf eine nähere Kritik seiner Untersuchungen nicht eingehen, da das zu weit führen würde. Aber schon die Betrachtung der Ergebnisse muss Bedenken erregen. Sollte es wirklich möglich sein, dass ein Mann von 61 kg eine Blutmenge von 1308 ccm hat, eine Frau mit Carcinoma uteri von 57 kg, bei der allerdings eine erhebliche Anämie besteht, gar nur 820 ccm (die Verdünnung auf 66,89 pCt. bei 400 Infusionsmenge ergibt diese Zahl, nicht 1802); demgegenüber bei der Nephritis bis 5044. Beim normalen Hund schwankt die Blutmenge zwischen 5,3 und 12 pCt. des Körpergewichts. Ein Hund (25) von 5,78 kg hat eine Blutmenge von 307! (nicht 496; Verdünnung 70,16 durch 99 ccm). Solche starken Verschiedenheiten auch bei gesunden Individuen wären bei den sonst so konstanten Verhältnissen des Blutes doch sehr erstaunlich.

Einstweilen müssen wir uns auf die qualitative Blutuntersuchung beschränken. Erforderlich sind Bestimmung der Zahl, Hb, Vol., Konzentration der Bk und des Serums. Ganz besonders wertvoll sind fortlaufende Untersuchungen.

Eine Tatsache, die für die Bewertung des Vol. von grösster Bedeutung ist, sei hier vorweggenommen. Aus dem fast normalen N- und σ-Gehalt der Bk bei den Nierenkrankheiten (eine Ausnahme macht Fall 1) kann man schliessen, dass eine Quellung der Bk beim Oedem nicht vorkommt[2]). Zahlreiche Untersuchungen von Hb, Zahl und Vol. in anderen Fällen, sowie auch die Untersuchungen Kossler's lassen es nicht mehr zweifelhaft erscheinen, dass die Bk an einem allgemeinen Hydrops nicht teilnehmen. In der Mehrzahl der Fälle besteht sogar eine Mikrozytose, der F. J.-Vol. (s. l. c.) ist annähernd 1, entsprechend dem annähernd normalen N- und σ-Gehalt. Wir können also aus einer herabgesetzten Konzentration der Bk schliessen, dass die Blutbildung gestört ist. Es braucht dabei nicht immer eine Anämie (d. h.

1) Diese Zeitschrift.

2) Chemisch-physikalisch wäre das bei der Impermeabilität der Bk für NaCl auch schwer verständlich.



herabgesetzte Zahl, Hb- und Vol.-Werte) vorzuliegen. Sind diese aber herabgesetzt, so müssen wir auf eine echte Anämie schliessen, da bei einfacher Polyplasmie die Konzentration der Bk unberührt bleibt.

Aus den Kurven meiner Fälle von „Herz- und Nierenerkrankungen“ erhellt der normale Bk-N-Gehalt (mit Ausnahme von Fall 1), wenn auch der Durchschnitt etwas niedriger als normal, N und σ stimmen ausgezeichnet überein; letzterer auffälligerweise auch beim Serum, woraus man wohl den Schluss ziehen kann, dass erhebliche Rest-N-Mengen nicht vorhanden sein können.

Im letzten Falle dürfte man wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Polyplasmie (im Gegensatz zur eigentlichen Anämie) zu schliessen haben. Allerdings ist die Zahl sehr hoch, es besteht eine beträchtliche Mikrozytie. Hb, N und σ der Bk ist dagegen ganz normal. Die Hydrämie (Herabsetzung von N und σ des Serums) ist sehr hochgradig.

Von grossem Interesse ist Fall 1. Leider fehlt die Zahl, die eine Quellung der Bk ausschliesst. Jedoch dürfte eine Polyzytämie vorliegen. Die Konzentration der Bk ist erheblich herabgesetzt, während das Serum eine geringfügige N- und σ-Abnahme zeigt. Auch in dem 2. Falle haben wir eine Polyzytämie, ein hohes Vol., während die Zahl noch höher ist, als dem Vol. entspricht. Der letztere Befund entspricht den Verhältnissen, wie wir sie meist bei dem Krankheitssyndrom der Polyzytämie finden.

Meyer hat eine Anzahl von Nierenerkrankungen untersucht, deren Kurven ich hier anfüge (Kurve 3, Taf. XII). Auch hier sind die Zahlen wieder z. T. recht hoch: bis 6,6 Millionen, die Vol. waren in diesem Fall normal oder eine Spur erhöht, sonst sind sie deutlich herabgesetzt.

Die Bk zeigen einen ganz normalen N-Gehalt, ausserordentlich geringe Schwankungen (6,0—6,3 pCt.). Der Hb-Gehalt schwankt stärker (vgl. S. 59 u. 60). Zu dem gleichmässigen N-Gehalt der Bk stehen in auffälligem Gegensatz die starken Schwankungen des N-Serumwertes. In bezug auf die Einzelheiten verweise ich auf Meyer's Arbeit.

Die nächsten 3 Fälle betreffen Lungentuberkulosen, die mit Nephrosen kompliziert sind. Die Bk-Konzentration entspricht dem, was wir bei der Lungentuberkulose finden, dagegen dürfte die sicher erhebliche Verminderung des Serum-N-Gehaltes auf die Nephrosen zurückzuführen sein.

Lungentuberkulosen.

Trotzdem nur schwere und schwerste Fälle von Lungentuberkulose zur Untersuchung kamen (15), findet sich in keinem Falle eine nennenswerte Anämie. Vol. und Hb sind kaum verändert. Auffällig sind die hohen Zahlen besonders in Fall 4 (Kurve 2, Taf. XI), wo das Vol. und Hb doch deutlich verringert sind. Die Konzentration der Bk-Substanz ist in 3 Fällen deutlich herabgesetzt. σ und N stimmen nicht ganz so gut überein. Hb weicht im letzten Falle wieder erheblich vom N-Wert ab. Der Serum-N- und σ-Wert ist in Fall 3 stärker, beide im gleichen Masse herabgesetzt.

Auch Meyer's Fälle reiner Lungentuberkulose zeigen die gleichen Verhältnisse. In 2 Fällen besteht wieder eine auffällige Divergenz von



Hb und N, und zwar ist in Fall 4 Hb bedeutend höher wie N im Fall 10 umgekehrt. Auch hier findet sich die hochgradige Mikrozytie, die Ursache der bekannten Erscheinung, dass bei der Tuberkulose so häufig der Färbeindex herabgesetzt ist.

Ueber die Zusammensetzung der Bk bei der Lungentuberkulose lässt sich sagen, dass der Durchschnitt der Hb- und N-Konzentration wohl etwas kleiner als beim Normalen ist. Schwerere Veränderungen sind jedoch nicht vorhanden, ebenso wie eine Anämie nicht zur unkomplizierten Lungentuberkulose gehört: Trotz schwerster Kachexie keine erheblichen Veränderungen der Bk-Substanz.

Betrachten wir endlich die Kurven von Meyer's Karzinomfällen, so findet sich zwar in der Mehrzahl eine recht erhebliche Mikrozytose aber obgleich es sich in fast allen Fällen um schwerste Kachexie und Inanition handelte, nur im letzten eine ausgesprochene Anämie. Und nur hier zeigen auch die Bk eine erhebliche Herabsetzung von N und Hb, wie sie bei 3 Karzinomanämien (S. Sekundäre Anämien) in keinem Falle vermisst wurde. Man kann wohl daraus den Schluss ziehen, dass bei der Krebskachexie die Bk nicht verändert sind und nur, wenn eine schwere Anämie, eine schwere Störung der Blutbildung vorliegt, die Bk Hb- und N-ärmer werden, wie wir das bereits S. 65 besprochen. Die Serum-N-Werte sind niedrig.

Chlorbestimmungen.

Wegen der eigentümlichen Beziehungen des Cl zu der CO_2 (Hamburger, Koeppe u. a.) könnte man annehmen, dass die Bestimmungen keinen grossen Wert haben, wenn man diese Verhältnisse nicht bei der Entnahme und Behandlung des Blutes sehr genau berücksichtigt. Meine Bestimmungen wurden an in der gewöhnlichen Weise mit dem Glasstab defibriniertem Blut gemacht.

Viel wichtiger jedoch als die Vorbereitung des Blutspenders und die Art der Entnahme und Defibrinierung des Blutes, ist offenbar eine recht exakte Cl-Bestimmung. Daran scheint es vielfach in hohem Masse zu fehlen. Das ist z. B. unbedingt von den Untersuchungen v. Limbeck's zu sagen, wenn er einen NaCl-Gehalt des Gesamtblutes von 0,66 (Serumwert 0,67) findet. Nach der CO_2-Durchleitung hat sich der NaCl-Gehalt der Bk auf über 0,8 pCt.! gesteigert; das ist ein Wert, wie ich ihn bei sehr zahlreichen Bestimmungen nicht einmal im Serum jemals gefunden. Mein höchster Wert für die Bk ist 0,21 pCt.

Nach Hamburger ist der Cl-Gehalt des Serums von in gewöhnlicher Weise defibriniertem Blut grösser als im Plasma. Ich habe diesen Punkt auf S. 64 schon besprochen. Die Differenzen sind nicht sehr erheblich:

110	statt	105	ccm	$^1/_{10}$	Norm.
111	„	106	„	$^1/_{10}$	„
105	„	101	„	$^1/_{10}$	„
106	„	102	„	$^1/_{10}$	„
102	„	100	„	$^1/_{10}$	„
105	„	100	„	$^1/_{10}$	„



Noch kleiner sind die Unterschiede, die wir selbst in ein paar Untersuchungen fanden (S. Meyer, l. c.) statt 4,1 titrierten wir 4,2. Aber auch nach Hamburger betragen sie nicht mehr als 5 pCt.

Das ist ja für das Serum nicht viel und da der Fehler immer in der gleichen Richtung liegt, so würde die Defibrinierung für die Cl-Bestimmung des Pferdeblutserums nicht von Bedeutung sein. Für die Bk liegt aber die Sache doch anders. Nehmen wir ein Bk-Vol. von 33 pCt. an, so würde sich bei unverändertem Bk-Vol. der Fehler nach Umrechnung auf die Bk verdoppeln. Der Bk-Cl-Gehalt würde sich um den zweifachen Wert vermindern, das wäre ein Minus von ca. 0,03 pCt. Cl (Maximalzahl). Kann dieser Fehler das Ergebnis meiner Untersuchungen auch keineswegs stören, so würde er bei dem niedrigen mittleren Cl-Wert der Bk von 0,17 doch wohl ins Gewicht fallen. Bei höherem Bk-Vol. könnte dieses Verhalten vielleicht durch niedrige Bk-, hohe Serumwerte zum Ausdruck kommen.

So findet sich in der Tat der höchste Serum-Cl-Wert von 0,41 pCt. bei einem Bk-Wert von 0,14. Aber sonst haben wir vielfach, so besonders bei der Tuberkulose sowohl niedrige Serum- wie Bk-Werte. Der höchste Bk-Wert von 0,21 gehört zu einem mittleren Serumwert usw.

An der Gesamtblutkurve ist die Proportionalität zwischen Cl- und Vol.-Werten eine fast vollkommene und illustriert aufs Beste die Wertlosigkeit der Cl-Bestimmungen am Gesamtblut ohne das Vol. In den Serumwerten, vor allem aber in den Bk-Werten sind die Schwankungen doch nicht ganz unbedeutend. Prozentisch sind sie hier sogar recht beträchtlich.

Die Lungentuberkulosen habe ich von der gemeinsamen Kurve herausgenommen. Denn während sonst bei keiner bisher von mir untersuchten Krankheit regelmässige Abweichungen vom Normalen sich fanden, liegen bei der Tuberkulose sowohl die Cl-Serum- als auch die Bk-Werte weit unter dem Mittel. Es ist das offenbar eine konstante Erscheinung. Ich glaube nicht, dass sie mit dem Fieber zusammenhängt, bei dem ja eine Cl-Armut des Blutserums vielfach nachgewiesen worden. Meine Untersuchungen beweisen, dass eine Aufnahme von Cl in die Bk dabei nicht stattgefunden, vielmehr auch diese an Cl verarmt sind. Hamburger nimmt mit van den Bergh an, dass die Cl-Abnahme im Serum durch das Bestreben des Körpers, die Isotonie festzuhalten, zu erklären sei, da der Körper mit Stoffwechselprodukten überschwemmt würde, die eine Erhöhung des osmotischen Drucks zur Folge hätten. Ich möchte deshalb betonen, dass die N-Werte des Serums niedrig und den σ-Werten durchaus entsprechend sind.

Ganz besonders sei aber darauf hingewiesen, dass in keinem einzigen Falle auch nur eine Andeutung von der Fähigkeit des Bk-Stromas zu finden ist (Hamburger, Ionenlehre, I, S. 531 und II, S. 18), Cl zu binden[1]). Bei dem geringen Cl-Gehalt der Bk ist das a priori sehr unwahrscheinlich.

1) Wenn Hamburger davon spricht, dass das Stroma die Fähigkeit hat, NaCl zu binden, so nimmt er es doch wohl nur für die ausgelaugten Bk an, nicht aber für die lebenden.



VIII.

Aus dem Prager Handelsspitale (Direktor: Prof. Dr. Münzer).

Nierenleiden und die Pathogenese ihrer Symptome[1]).

Von

A. Begun und **E. Münzer.**

(Mit 9 Kurven im Text.)

I. Teil:

Die CO_2-Spannung der alveolären Luft und der Ammoniakgehalt des Harnes bei Nierenerkrankungen.

In die Lehre von der Säuerung des menschlichen Organismus haben die Untersuchungen der letzten Jahre neue Bewegung gebracht. Ausgehend einerseits von den physiologischen Feststellungen der Beeinflussung des Atemzentrums durch Kohlensäure und der Bedeutung der Reaktion der Blutflüssigkeit für die Tätigkeit des Atemzentrums (Geppert und Zuntz, A. Löwy, Lehmann, Haldane und Pristley, Winterstein[2])], andererseits dem durch Plesch[3]) gegebenen methodischen Fortschritte der leichten Bestimmbarkeit der Kohlensäurespannung der alveolären Luft, die mit dem Blute des rechten Herzens in Spannungsausgleich steht, hat Porges[4]) von den bisher für die Reaktionsverhältnisse der Gewebsflüssigkeiten als charakteristisch angegebenen Kriterien die Kohlensäurespannung des Blutes als die bedeutungsvollste herausgehoben. An der Hand solcher Bestimmungen hat dieser Autor nun für eine Reihe von Krankheiten den Säurecharakter der Erkrankungen zu behaupten versucht. Neben vielen anderen Krankheiten hat Porges auch Nierenkranke in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen. Während er es aber gerade für diese Krankheit und insbesondere für die Urämie ablehnt, die hier konstatierten Veränderungen (Verminderung der Kohlensäure-

1) Eingesandt am 22. 12. 1917.

2) Zuntz u. Geppert, A. Löwy, C. Lehmann, Pflüger's Arch. 1888. Bd. 42. — Haldane u. Pristley, zit. nach Douglas, Die Regulation der Atmung beim Menschen. Ergebnisse der Physiol. 1914. Bd. 14. S. 351. — H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 138.

3) J. Plesch, Hämodynamische Studien. A. Hirschwald, Berlin 1909.

4) Porges, Leimdörfer u. Markovici, Ueber die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. — Porges, Ueber die Autointoxikation mit Säuren in der menschlichen Pathologie. Wiener klin. Wochenschrift. 1911. 24. Jahrg. Nr. 32. — Porges und Leimdörfer, Ueber die Kohlensäurespannung im Blute bei Karzinomkranken. Beitr. z. Karzinomforsch. 1911. — Dieselben, Eine klinische Methode zur Bestimmung der Blutalkaleszenz. Med. Klinik 1915.



spannung) als Zeichen einer Säurevergiftung anzusehen (Wiener klin. Wochenschr., 1911, S. 10 des S.-A.), haben Straub und Schlayer[1]) an der Hand ihrer Untersuchungen, die sie anscheinend ohne Kenntnis der Untersuchungen von Porges durchführten, die Frage nach dem Säurecharakter der Urämie im bejahenden Sinne beantworten zu können geglaubt. Sie beantworten diese Frage also in einem entgegengesetzten Sinne zu Münzer[2]), der vor vielen Jahren bereits die Frage aufwarf: „Findet sich bei der Urämie Säuerung? Ist die Urämie aufzufassen als Säureintoxikation?" Zur Beantwortung dieser Frage hat Münzer an erwähnter Stelle 3 Kriterien angegeben:

„1. Verminderung des CO_2-Gehaltes des Blutes.
2. Die direkte titrimetrisch nachweisbare verminderte Alkaleszenz des Blutes, und endlich bei Fleischfressern:
3. Vermehrter Ammoniakgehalt des Blutes, bzw. des Harnes."

Prüfen wir diese drei Kriterien an der Hand unseres heutigen Wissens.

Ad 1.

Es war Schmiedeberg[3]), der wohl als der erste die Menge der im Blute jeweils nachweisbaren CO_2 als Maasstab der vorhandenen alkalischen Valenzen benützte. Da nämlich die CO_2 vorzugsweise an die fixen Alkalien des Blutes gebunden ist, hängt die Menge der im Blute vorhandenen CO_2, wenn wir von der CO_2-Produktion, bzw. der CO_2-Spannung in den Geweben absehen, von der Menge der verfügbaren fixen Alkalien des Blutes ab. Neben Bikarbonat findet sich im Blute freie CO_2, deren Spannung einerseits vom Bikarbonatgehalt des Blutes, andererseits von den Atmungs- und Zirkulationsverhältnissen bedingt wird.

Eine Verminderung der im Blute nachweisbaren CO_2-Menge kann, wie bereits Löwy und Münzer[4]) ausführten, nicht von vornherein als Zeichen einer verminderten Alkaleszenz, einer Azidosis angesehen werden. In dieser Hinsicht ist erst der aerotonometrische Versuch entscheidend: Bindet das mit CO_2 bestimmter Spannung — (wie sie in den Geweben normal vorhanden ist, etwa 7 pCt.) — geschüttelte Blut weniger CO_2 als normal, dann erst ist der sichere Beweis einer herabgesetzten Alkaleszenz, einer Säuerung erbracht.

Zur Bestimmung des CO_2-Gehaltes des Blutes bedurfte man früher grosser Blutmengen. Diese Schwierigkeit ist dank der besonders durch Barcroft[5]) verbesserten Methodik der Blutgasanalyse überwunden.

1) Straub u. Schlayer, Die Urämie eine Säurevergiftung? Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 569.

2) Münzer, Die Bedeutung der Ammoniaksalze für die Pathologie nebst einem Beitrage zum Stoffwechsel bei Leukämie. Prager med. Wochenschr. 1897. 22. Jahrg. Nr. 15—19.

3) Schmiedeberg-Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1877. Bd. 7. S. 148.

4) A. Löwy u. E. Münzer, Beiträge zur Lehre von der exp. Säurevergiftung. Du-Bois Arch. f. Physiol. 1901.

5) Barcroft, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.



Münzer und Neumann[1]) haben jüngst eine so einfache Aichungsmethode für den Differentialapparat Barcroft's mitgeteilt, dass die Blutgasanalyse eine der leichtesten in jeder Klinik ausführbaren Methoden bilden dürfte.

Während wir auf diese Weise den CO_2-Gehalt des venösen Blutes in irgendeinem Gefässbezirk bestimmen können, können wir durch eine noch elegantere von Plesch (l. c.) aus der Klinik von Kraus angegebene Methode die Spannung der CO_2 des venösen Blutes bestimmen. Der genannte Autor bestimmte die CO_2-Spannung in der Alveolarluft der Lunge, die mit dem Blute des rechten Herzens in Spannungsausgleich steht. Diese alveoläre CO_2-Spannung stellt ein getreues Spiegelbild der CO_2-Spannung des venösen Blutes im rechten Herzen dar. Und so sind wir heute in der Lage, uns rasch und leicht über den CO_2-Gehalt und die CO_2-Spannung des venösen Blutes zu orientieren.

Aber diese Feststellungen gestatten keinen sicheren Schluss auf die Alkaleszenz des Blutes; dazu berechtigt erst der aerotonometrische Versuch.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass wir es nicht für zulässig halten, aus der aveolären CO_2-Spannung auf die Aziditätsverhältnisse des Blutes rückzuschliessen, wie dies Porges und seine Mitarbeiter einerseits, Straub und Schlayer andererseits tun.

Die Bedeutung der CO_2-Spannung für die Beurteilung der Reaktionsverhältnisse des Blutes wird durch Michaelis[2]) folgendermassen klar präzisiert: „Um eine Flüssigkeit auf ihre saure, neutrale oder alkalische Beschaffenheit genau zu charakterisieren, genügt es daher, entweder nur ihre H·-, oder nur ihre OH·-Ionenkonzentration anzugeben.“ (l. c. S. 4). — „Die [H·] der Blutflüssigkeit wird bestimmt durch ihren Gehalt

1. an Karbonaten,
2. an Phosphaten,
3. an Eiweiss“ (l. c. S. 88).

Da aber die Rolle der Eiweisskörper und der Phosphate gegenüber jener der Karbonate eine sehr geringe ist, nimmt Michaelis an, „das Blut sei einfach ein Gemisch von $CO_2 + NaHCO_3$“ (l. c. S. 90) und die [H·] des Blutes ist gegeben durch den Ausdruck

$$[H^\cdot] = K_{CO_2} \frac{(CO_2)}{(NaHCO_3)}.$$

Diese Formel zeigt uns aber, dass eine Verminderung der CO_2-Spannung, des Zählers in diesem Bruche nicht eine Erhöhung von [H·], sondern eine kleinere [H·] herbeiführen und bedeuten würde, d. h. eine verminderte Säuerung, eine Alkaleszenz.

Wie kommen nun die genannten Autoren dazu, den gerade entgegengesetzten Schlus zu ziehen und die Verminderung der CO_2-Spannung als Zeichen einer Säuerung anzusprechen?

---

1) E. Münzer u. W. Neumann, Zur Verwendung des Differentialapparates von Barcroft. Biochem. Zeitschr. 1917. Bd. 81. S. 319.

2) Michaelis, Die Wasserstoff-Ionenkonzentration. Verlag J. Springer, Berlin 1911.



Das wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass diese Forscher dem Gedankengange Schmiedeberg's folgten: Schmiedeberg-Walter zeigten, dass im Blute der mit Salzsäure vergifteten Kaninchen nur sehr wenig CO_2 enthalten sei und schlossen in der früher angegebenen Weise auf Verminderung der vorhandenen Alkalien, auf Säuerung. Der Schluss war richtig, obwohl nicht vollkommen gerechtfertigt. Voll gerechtfertigt haben ihn erst die aerotonometrischen Versuche von Löwy und Münzer (l. c.).

Wie Schmiedeberg-Walter im Tierexperimente den Beweis erbracht hatten, dass bei toxischer Säurezufuhr die CO_2-Menge des Blutes ausserordentlich gering sei, ebenso hatte eine Reihe von Forschern gezeigt, dass beim Diabetes mellitus durch abwegigen Stoffwechsel starke Säuren im menschlichen Körper entstehen, die, ähnlich wie dort die Salzsäure, hier zu einer ausserordentlichen Verminderung der im Blute nachweisbaren CO_2 führen. (Wolpe, Minkowski, Kraus). Die Autoren schliessen daher auf Säuerung, bzw. Säurevergiftung. Was wir bezüglich der Schmiedeberg-Walter'schen Versuche äusserten, gilt auch für diese Beobachtungen und die aus ihnen gezogene Folgerung: Auch sie werden erst durch den aerotonometrischen Versuch voll gesichert erscheinen, wobei wir aber gleichzeitig hier betonen müssen, dass die Folgerichtigkeit der Schlüsse für den menschlichen Diabetes mellitus aus anderen gleich näher zu erörternden Gründen (Ammoniakausscheidung) gesichert erscheint.

Porges, Leimdörfer und Markovici aber haben durch den Nachweis der verminderten alveolären CO_2-Spannung bei schweren Formen von Diabetes mellitus nur eine Tatsache festgestellt, die mit grösster Wahrscheinlichkeit vorauszusagen war, und das Korrelat der schon alten Beobachtungen des stark verminderten Bikarbonatgehaltes des Blutes schwerer Diabetiker bildet[1]). Diese Autoren waren aber ebensowenig, ja aus physiologischen Gründen (Einfluss der Atmung usw. auf die CO_2-Spannung) noch weniger berechtigt, aus einer solchen Verminderung der CO_2-Spannung auf Säuerung zu schliessen. Dass und warum dieser Schluss in diesem besonderen Falle zutrifft, haben wir bereits früher oben auseinandergesetzt, kommen übrigens darauf noch einmal zurück. Die Verallgemeinerung aber und die Behauptung, dass die alveoläre CO_2-Spannung ein Maass der Azidosis sei, eine Verminderung derselben ein Zeichen von Säuerung des Blutes bildet, ist als in dieser allgemeinen Form unrichtig abzulehnen.

Die Unzulässigkeit einer solchen Schlussfolgerung geht schon aus einer Betrachtung der oben für die [H·] des Blutes gegebenen Formel klar hervor; sie wurde auch von Michaelis scharf erkannt, indem er darauf hinweist, dass der Schluss von Porges und Leimdörfer erst dann bindend sei, „wenn neben der Verminderung der CO_2-Spannung die [H·] des Blutes die normale ist.“ (l. c. S. 97.) Und ebenso äussert sich Hasselbalch: „übrigens ist ja nur bei beweislich normaler $C_{H^\cdot}$ des

1) Hasselbalch (Biochem. Zeitschr., 1916, 74, S. 18) weist darauf hin, dass schon im Jahre 1904 Beddard, Pembrey und Spriggs (Journ. of Physiol., 1904, Vol. 31, p. 14.) „die niedrigste Blutkohlensäurespannung bei azidotischen Diabetikern“ demonstrierten. (l. c. S. 21).



Blutes, d. h. bei normaler Erregbarkeit des Atemzentrums die Herabsetzung der alveolären CO_2-Spannung ein Maass der Natriumverarmung des Blutes". Das genügt.

Ad 2.

Was die titrimetrische Bestimmung der Alkalität des Blutes betrifft, dürften mit diesen Methoden vor allem die Menge des Bikarbonates im Blute bestimmt werden. Damit ist schon der Wert dieser Bestimmung erwiesen. Wir müssen uns nur darüber klar sein, dass die Ergebnisse solcher Titrationen wesentlich von den gewählten Indikatoren abhängen. Wird diese Fehlerquelle entsprechend berücksichtigt, dann besitzen wir hier eine einfache Methode, deren Resultate, ergänzt durch die Bestimmung der alveolären CO_2-Spannung, sehr wertvoll sein werden.

Ad 3.

Dass der Ammoniakgehalt des Harnes als Zeichen der Säuerungsverhältnisse im Körper dienen kann, hat wohl als einer der ersten Münzer[1]) an der Hand einer Reihe von Untersuchungen und Experimenten festgestellt. Im Jahre 1893 hat dieser Autor die Ansicht geäussert, dass Ammoniak die Bedeutung eines Säureneutralisators besitzt, eine Ansicht, die ganz präzise 1896 von Hallervorden[2]) ausgesprochen wurde, dem sich 1897 Münzer[3]) anschloss. Als nun durch Porges die alveoläre CO_2-Spannung als Maass der Azidosis hingestellt wurde, haben A. Begun und R. Herrmann[4]) in Selbstversuchen die Einwirkung von Salzsäure auf die alveoläre CO_2-Spannung und die Ammoniakausscheidung durch den Harn studiert. Wir kamen bei diesen Untersuchungen zu folgenden Schlüssen:

1. „Dass Säuren, sei es dass dieselben experimenti causa in den menschlichen Organismus eingeführt werden, sei es, dass sie in demselben pathogen entstehen, zunächst durch Ammoniak neutralisiert und als Ammoniaksalze mit dem Harne ausgeschieden werden. Ammoniak ist ein Säureindikator (Hallervorden, Münzer)."

2. „Eine Aenderung der CO_2-Spannung des venösen Blutes tritt hierbei zunächst nicht ein . . . . ".

Hier ist auch der Ort, um eine nicht ganz zutreffende Darstellung von Michaelis (l. c. S. 95) betreffs der Wirkung der pathologisch im menschlichen Körper entstehenden Säuren richtig zu stellen. Dieser Autor will erklären, warum in den Fällen von Porges, Leimdorfer und Markovici bei schwerem Diabetes mellitus die [H·] normal, die alveoläre CO_2-Spannung herabgesetzt war, und meint: „In das zunächst normal angenommene Blut gelangt infolge des pathologischen Stoffwechsels

1) E. Münzer, Die harnstoffbildende Funktion der Leber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1893. Bd. 33. S. 170.

2) Hallervorden, Zur Pathologie des Ammoniak. Ebenda. 1896. Bd. 38.

3) E. Münzer, Die Bedeutung der Ammoniaksalze für die Pathologie . . . . . Prager med. Wochenschr. 1897. Bd. 22.

4) A. Begun, R. Herrmann und E. Münzer, Ueber Azidosis und deren Regulation im menschlichen Körper. Biochem. Zeitschr. 1915. Bd. 71. S. 255.



eine fremde Säure, Oxybuttersäure oder Azetessigsäure, welche stärker ist als CO_2. Sie verdrängt daher CO_2 aus dem Bikarbonat:

$$NaHCO_3 + \text{Oxybuttersäure} \rightarrow CO_2 + \text{oxybuttersaures Na.}$$

Hierdurch wird die Menge des Bikarbonats vermindert. Die Menge der freien CO_2 wird zunächst vermehrt, aber durch die Respiration schnell wieder derart herabgemindert, dass das Verhältnis $CO_2 : NaHCO_3$ und somit auch [H·] den physiologisch normalen Wert annimmt".

Aber die Annahmen von Michaelis treffen erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ein; in den Anfangsstadien wird die pathologische Säure gar nicht oder nur in sehr geringem Masse das Natron des Bikarbonats in Anspruch nehmen, sondern durch Ammoniak neutralisiert und als Ammoniakzalz durch den Harn ausgeschieden. Der Ammoniakgehalt des Harnes steigt, die Menge des im Blute vorhandenen fixen Alkalis, des Natriums, wird nicht oder fast nicht verändert und daher trotz vorhandener abnormer Säurebildung weder das Bikarbonat, noch die alveoläre CO_2-Spannung verringert sein[1]).

Es ist uns ausserordentlich erfreulich, dass Hasselbalch[2]) unsere Schlüsse vollkommen bestätigt. In der diesbezüglichen Arbeit schreibt er: „Ich muss demnach in Uebereinstimmung mit Münzer's Anschaungen folgern, dass bei dem omnivoren Menschen die erste Schranke gegen eine drohende Demineralisation bei übermässiger Säureanhäufung von der auf das feinste regulierten Ammoniakproduktion gesetzt wird."

Das Ergebnis unserer voranstehenden Ueberlegungen können wir dahin zusammenfassen:

1. Der Nachweis grösserer Mengen durch abwegigen Stoffwechsel im Tierkörper entstandener Säuren stellt das sicherste Kriterium pathologischer Säuerung dar.

2. Eine pathologische Säuerung ist auch ohne den Nachweis, bzw. vor dem Nachweis solcher pathologischer Säuren erwiesen, durch eine dauernd die Norm überschreitende Ammoniakausscheidung durch den Harn.

Zur Beurteilung der Ammoniakausscheidung dient der prozentische Anteil des Ammoniakstickstoffes am Gesamtstickstoff, für den Hasselbalch (l. c. S. 21) die Bezeichnung „Ammoniakzahl" vorschlägt.

3. Sowohl die Titrationsalkalität des Blutes, als die alveoläre CO_2-Spannung dürften in den Anfangsstadien pathologischer Säuerung, wenn überhaupt, nur höchst unbedeutend vermindert sein; es sind daher diese Bestimmungen zum Studium von Säuerungsprozessen kaum geeignet.

4. Die [H·] der Blutes könnte, sofern die Ueberlegungen von Michaelis zu Recht bestehen, zur Beurteilung der Reaktionsverhältnisse

1) Es wäre allerdings möglich und erscheint wahrscheinlich, dass schon um diese Zeit eine gewisse Verminderung der CO_2-Produktion und -Spannung dadurch bedingt sein könnte, dass der abwegige Stoffwechsel einerseits zu Bildung der abnormen Säuren führt, andererseits infolge dieser Säurebildung die Produktion der CO_2 stark herabgesetzt und ihre Spannung in den Geweben vermindert sein könnte. Das müssen weitere Untersuchungen klarlegen.

2) K. A. Hasselbalch, Ammoniak als physiologischer Neutralitätsregulator. Biochem. Zeitschr. 1916. Bd. 74. S. 45.



des Organismus und ihrer Aenderung durch krankhaften Stoffwechsel deswegen nicht verwendet werden, weil nach den Ausführungen des genannten Autors die tierischen Organismen durch feinste Regulationsvorgänge in der Lage sind, Aenderungen ihrer physiologischen [H·] hintanzuhalten.

Es wird wohl verständlich erscheinen, dass diese Ergebnisse lebhafte Bedenken wachriefen betreffend die Folgerichtigkeit der Schlüsse, die Porges und seine Mitarbeiter aus ihren Beobachtungen über alveoläre CO_2-Spannung im allgemeinen, Straub und Schlayer für die Urämie im besonderen zogen. Aber die Tatsache der ausserordentlichen Verminderung der Titrationsalkalität des Blutes bei Urämie, wie sie v. Jaksch[1]) feststellte, der stark verminderten alveolären CO_2-Spannung im urämischen Anfalle wie sie Straub und Schlayer (l. c.), der „Meionexie", wie sie Barcroft[2]) und seine Mitarbeiter festgestellt haben, Veränderungen, die als Zeichen von Säuerungsprozessen angesprochen wurden, besteht zu Recht. Der Annahme von Azidosis und einer solchen Deutung der angegebenen Veränderungen widerspricht das Verhalten der Ammoniakausscheidung durch den Harn bei Nephritis und Urämie, das gegen Säuerung spricht. Und dieser Widerspruch verlangt Aufklärung.

Da in Fragen der Wissenschaft nur den Tatsachen, nicht aber der theoretischen Ueberlegung das letzte Wort zusteht, haben wir bei einer Reihe von Nierenkranken, degenerativen und entzündlichen, akuten und chronischen Prozessen die alveoläre CO_2-Spannung und die Ammoniakausscheidung im Harn studiert, den Einfluss von Säurezufuhr auf beides geprüft.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse wollen wir im Nachfolgenden mitteilen. Zuvor aber dürfte es angezeigt sein, einiges bezüglich der angewandten Methodik anzuführen:

Die Kohlensäurespannung wurde nach der Methode von Plesch (Einsackmethode) ausgeführt. Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Die Ammoniakbestimmung im Harne erfolgte anfangs nach der Methode von Hahn[3]), später als Schenitzky[4]) aus unserem Laboratorium die nicht vollkommene Zuverlässigkeit dieser Bestimmungsmethode erwiesen hatte, nach der Methode von Krüger-Reich-Schittenhelm. Kreatinin wurde nach Neubauer[5]) bestimmt. Das für diese Versuche nötige

1) v. Jaksch, Ueber die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. Bd. 13. S. 350.

2) Barcroft, a) l. c. (The respiration function of the blood. Cambridge 1914). b) Beobachtungen über Respiration und Stoffwechsel bei Herz- Nierenkranken. Journ. of Physiol. 1913. Ref. im Zentralbl. f. Physiol. 1913. Bd. 27. S. 868.

3) A. Hahn, Zur Abkürzung der Ammoniakbestimmung im Urin nach Krüger-Reich-Schittenhelm. Med. Klinik. 1913. Bd. 9. S. 1598.

4) Ch. Schenitzky, Zur Methodik der Ammoniakbestimmung des menschlichen Harnes. Biochem. Zeitschr. 1916. Bd. 76. S. 177.

5) O. Neubauer, Verwendung von Kreatinin zur Prüfung der Nierenfunktion. Münchener med. Wochenschr. 1914. Bd. 61.



Material wurde uns ebenso wie die zur graphischen Darstellung der Resultate nötigen Tabellen von der Firma Bayer in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle bestens danken. In den Tabellen ist die normale Ausscheidungskurve schwarz ausgezogen, die im Einzelfall gefundene gestrichelt gezeichnet.

Für das prozentische Verhältnis des Ammoniakstickstoffes zum gesamten Stickstoffe des Harnes, das Münzer seit jeher als Grundlage der Beurteilung einer Ammoniakausscheidung und eventueller Säuerung angegeben hat, hat Hasselbalch (l. c.) den Ausdruck der „Ammoniakzahl“ vorgeschlagen; wir haben diesen Vorschlag angenommen. Die Chlorbestimmung wurde teils nach Mohr, teils nach Volhard durchgeführt, die Azidität des Harnes einfach titrimetrisch gegen Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Zur Salzsäurezufuhr wurde offizinelle Salzsäure benützt, mit dem Chlorgehalt von rund 12 pCt.

Nach diesen methodischen Bemerkungen gehen wir zur Mitteilung unserer Beobachtungen über.

1. Akute und subakute Nephritiden.

„Kriegsnephritis“.

Fall 1. Inf. Nm., 28 Jahre alt, erkrankte anfangs Mai 1915 an allgemeiner Körperschwellung und Seitenstechen; lag in verschiedenen Spitälern und kam am 28. 6. 1915 hierher.

Status praesens: Gesicht mässig gedunsen; Handrücken, Unterschenkel, Fussrücken und Genitale zeigen ein mässiges im Rückgang begriffenes Oedem. Reichliche Striae an den Oberschenkeln und in den Ellenbeugen. Lungen- und Herzbefund normal. Puls 84. Blutdruck 140—90. Leber ein wenig tastbar. Harn blutig; 3 pM. Eiweiss. Sediment: rote und weisse Blutzellen, Nierenepithelien, sehr zahlreiche granulierte und mit roten Blutzellen belegte Zylinder.

Diagnose: Akute Nephritis. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

Dekursus: 3. 7. Harn reichlich, tägliche Menge 1800 ccm.

8. 7. 2 Uhr nachm. Grosse Atemnot; reichliches kleinblasiges Rasseln über den Lunge n. Puls 116. Blutdruck 180. (Urämisches Asthma mit Lungenödem.) Auf sofortigen Aderlass (Entleerung von 250 ccm Blut) und Darreichung von Digitalis-Theobromin rasche Besserung; um 5 Uhr nachm. liegt der Kranke ruhig im Bette; kein Husten; Blutdruck 160 mm Hg.

9. 7. Befinden gut. Blutdruck 140.

Die Erscheinungen bleiben anhaltend gleich: Die Hautfarbe ist blass, die Haut gedunsen. Die Harnentleerung reichlich bis 2 Liter pro Tag. Der Eiweissgehalt schwankt zwischen 2—3 pM., steigt mitunter bis 6 pM. an. Allmählich schwinden die Oedeme, die Blutarmut verliert sich.

7. 11. Aussehen gut; Oedeme vollständig geschwunden. Lungen-und Herzbefund normal; Blutdruck 135 mm Hg; im Harne 2 pM. Eiweiss. Im Sedimente hyaline und einzelne granulierte Zylinder.

28. 11. Der Kranke wird auf ein Jahr aus dem Militärdienste entlassen.

Bei diesem Kranken haben wir durch längere Zeit die N-, NH_3- und Cl-Auscheidung durch den Harn, die Azidität des Harnes und die alveoläre CO_2-Spannung tagtäglich bestimmt. Wir haben diese Verhältnisse unter fleischloser und fleischhaltiger Kost geprüft und schliesslich den Einfluss von Salzsäure studiert.



Die Tabellen I und II geben die erhaltenen Resultate wieder:

Tabelle I (Fall 1).

Datum	CO_2-Spannung in pCt.	Harnmenge	Ges.-N	Ges.-N (NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Cl g	Azidität	Eiweiss pM.	HCl-Zufuhr in ccm
17. 9.	4,74	2880	9,59	0,23	2,40	7,49	576	3,0	—
18. 9.	4,89	2860	11,53	0,18	1,55	7,15	657,8	2,5	—
19. 9.	4,85	1870	7,51	0,12	1,59	4,48	523,6	2	—
Mittel	**4,82**	**2536**	**9,54**	**0,18**	**1,84**	**6,37**	**585,8**	**2,5**	—
20. 9.	5,08	2545	9,90	0,21	2,12	4,58	661,7	2.8	10
21. 9.	4,30	3000	9,24	0,21	2,27	7,50	600	1,8	22
22. 9.	4,27	2610	9,28	0,19	2,04	8,35	548	2,4	25
Mittel	**4,55**	**2710**	**9,47**	**0,20**	**2,14**	**6,81**	**603**	**2,3**	—
23. 9.	4,41	2490	8,33	0,25	3,00	8,71	547	2,8	—
24. 9.	4,75	2200	8,38	0,15	1,65	5,50	506	3,0	—
25. 9.	5,05	2240	8,35	0,18	2,14	6,22	492	3,0	—

Tabelle II (Fall 1).

Datum	CO_2-Spannung in pCt.	Harnmenge	Ges.-N	Ges.-N (NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Cl	Azidität	Eiweiss mg	HCl-Zufuhr in ccm	Nahrung
27. 9.	5,07	2200	9,26	0,16	1,62	4,66	532	6,21	—	Fleischfrei
28. 9.	4,98	2285	9,98	0,17	1,61	5,02	548	6,85	—	"
29. 9.	5,02	1830	7,37	0,17	1,95	4,39	530	5,85	—	"
Mittel	**5,02**	**2105**	**8,87**	**0,17**	**1,79**	**4,68**	**537**	**6,30**	—	"
30. 9.	4,90	2325	9,92	0,25	2,09	4,65	488	4,16	—	Fleischkost
1. 10.	4,70	2000	9,43	0,25	2,66	3,60	460	4,00	—	"
2, 10.	4,88	2005	9,34	0,24	2,63	4,40	440	4,00	—	"
Mittel	**4,82**	**2108**	**9,56**	**0,25**	**2,46**	**4,21**	**457**	**4,05**	—	"
3. 10.	5,00	2800	10,04	0,33	3,27	5,88	616	6,44	15	"
4. 10.	5,05	—	—	—	—	—	—	—	20	"
5. 10.	4,66	2460	10,53	0,38	3,61	7,87	590	7,13	25	"
6. 10.	4,44	2550	10,74	0,47	4,38	7,65	586	5,86	25	"
7. 10.	4,61	2000	8,51	0,34	4,00	5,80	500	4,00	25	"
Mittel	**4,76**	**2360**	**9,95**	**0,35**	**3,81**	**6,80**	**558**	**5,83**	—	"
8. 10.	4,84	1890	9,26	0,23	2,52	4,72	510	3,78	—	"
9. 10.	4,97	1970	9,21	0,16	1,79	3,94	462	3,94	—	"
10. 10.	4,98	2310	10,09	0,21	1,92	—	460	4,62	—	"

Résumé: Wir sehen, dass die CO_2-Spannung dauernd unternormale Werte aufweist und sich meist unter 5 pCt. hält. Die Eiweissausscheidung beträgt eine Zeitlang unter 3 pM., Ende September bis tief im Oktober 4—6 pM., bei stets unveränderter CO_2-Spannung. Fleischlose und Fleischkost haben keinen Einfluss gezeigt. Die N-Ausscheidung schwankt in der ganzen Zeit um etwa 9 g N pro Tag, hat bei fleischloser Kost die Tendenz, unter diese Grösse abzusinken, bei Fleischkost ein wenig anzusteigen. Die Ammoniakausscheidung ist gering bis gegen 2 pCt. des

N.; unter Darreichung von Salzsäure sehen wir sie bis fast 4 pCt. ansteigen; sie hält sich also in Werten, die relativ normal erscheinen, mit Rücksicht aber auf die Zufuhr von HCl zu gering sind. Das Cl der zugeführten HCl wird in der ersten Periode sehr unvollkommen und verzögert, in der zweiten Periode vollkommen und normalzeitig ausgeschieden. Die titrimetrische Azidität des Harnes erscheint während der HCl-Zufuhr deutlich über die Norm erhöht. Die CO_2-Spannung wird durch die HCl-Darreichung deutlich beeinflusst und sinkt um diese Zeit, wenn auch nur gering, so doch deutlich ab; wir kommen hierauf am Schlusse unserer Arbeit zurück.

Fall 2. San.-S. Sch., 30 Jahre.

25. 8. 1915. Pat. erkrankte am 3. 8. bei Lublin mit Schwellung der Füsse, Kopfschmerzen und Atemnot. Seit 6 Tagen Füsse abgeschwollen.

Objektiv: Gross, kräftig. Untere Augenlider leicht gedunsen. Zunge rein, feucht. Lungen-Herzbefund normal. Blutdruck 140 mm Hg. Harn: 3,5 pM. Eiweiss. Sediment: Reichliche rote und weisse Blutzellen; mit Epithelien belegte und granulierte Zylinder.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica acuta.

20. 9. Eiweiss andauernd 2 pM., sinkt langsam auf 1 pM.

4. 11. Der Kranke wird wesentlich gebessert in sein Heimatsspital entlassen.

Auch bei diesem Kranken haben wir bei fleischfreier Kost durch Tage hindurch die Eiweissausscheidung, CO_2-Spannung, Gesamt-N und NH_3-Ausscheidung verfolgt, und den Einfluss der HCl-Zufuhr geprüft. Die hier gewonnenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle III niedergelegt:

Tabelle III (Fall 2).

Datum	CO_2-Spannung in pCt.	Harnmenge	Ges.-N	N(NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Cl g	Azidität	Salzsäure-Einfuhr ccm	Eiweiss pM.
26. 9.	6,01	1890	10,36	0,18	1,73	2,48	462	—	2
27. 9.	6,02	1815	13,01	0,24	1,84	2,62	452	—	2
28. 9.	6,05	1315	12,32	0,21	1,70	2,76	475	—	2
Mittel	**6,03**	**1673**	**11,89**	**0,21**	**1,76**	**2,62**	**463**	—	**2**
29. 9.	6,05	1420	12,44	0,21	1,68	2,84	475	15	1,3
30. 9.	6,07	1790	12,80	0,27	2,10	4,47	519	20	1
1. 10.	5,79	2330	13,15	0,35	2,66	6,52	669	25	1
2. 10.	5,62	1435	14,82	0,41	2,75	6,75	643	25	1,5
Mittel	**5,88**	**1744**	**13,35**	**0,31**	**2,29**	**5,14**	**576**		**1,2**
3. 10.	5,78	1500	13,77	0,37	2,68	5,72	520	—	1
4. 10.	5,95	1480	13,40	0,36	2,68	5,32	532	—	1,5
5. 10.	5,40	1560	12,80	0,26	2,03	3,12	458	—	1,8

Résumé: Wir entnehmen dieser Tabelle: 1. Dass die Eiweissausscheidung durch Salzsäurezufuhr nicht ungünstig beeinflusst wird, im Gegenteil, 2. Die CO_2-Spannung ist wohl normal, liegt aber an der unteren Grenze des Normalen und sinkt in der Zeit der HCl-Zufuhr etwas ab. Die vorhandene Senkung der CO_2-Spannung von durchschnittlich 6,03 pCt. im Vorversuche auf 5,88 pCt. zur Zeit der HCl-Zufuhr ist wohl gering, aber doch deutlich und hängt gewiss mit der HCl-Darreichung



zusammen. 3. Das Chlor der zugeführten Salzsäure wird vollkommen, aber — der Zeit nach — stark verzögert ausgeschieden. 4. Die NH_3-Ausscheidung steigt im Verlaufe der HCl-Zufuhr von 1,76 pCt. auf 2,29 pCt., bzw nachher auf 2,68 pCt. an, ist also, wenn auch deutlich nachweisbar, sehr gering und entspricht nicht jener NH_3-Vermehrung, die wir unter normalen Verhältnissen beim Menschen bei HCl-Zufuhr beobachten. 5. Die Azidität des Harnes ist zur Zeit der HCl-Zufuhr deutlich erhöht, steigt von 463 auf 576 im Durchschnitt.

Fall 3. Inf. J. A., 36 Jahre.

11. 12. 1915. Am 15. 11. vom Felde wegen Durchschuss des rechten Fusses und Schwellungen am Körper abgegangen. Klagt über grosse Kopfschmerzen, Atembeschwerden, Druck auf der Brust, Nebel vor den Augen.

Objektiv: Blass. Allgemeine Oedeme (auch des Gesichtes); leichte Dyspnoe. Herz nicht vergrössert. 50 Pulse. Blutdruck 195 mm Hg. Harn reichlich, etwa 2 bis 3 Liter pro Tag, blutig. Eiweissgehalt des Harns 1 pM. Sediment: Rote und weisse Blutzellen, granulierte und epitheliale Zylinder.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica acuta. Therapie: Milchdiät.

15. 12. Oedeme der Beine und des Gesichtes geschwunden. Kopfschmerzen haben wesentlich nachgelassen. Puls nicht mehr verlangsamt.

28. 12. Blutdruck 140 mm Hg.

8. 1. 1916. Im Harne nur eine Spur Eiweiss. Andauerndes Wohlbefinden.

10. 2. Harn bereits eiweissfrei und bleibt es auch bei Bewegung und fleischhaltiger Kost.

10. 3. Wird — vom Nierenleiden genesen — zur orthopädischen Behandlung in ein anderes Spital transferiert.

Tabelle IV (Fall 3).

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N	Ges.-N (NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
12. 12.	5,11					195		
13. 12.	5,13							
14. 12.	5,50	3000	13,5	0,15	1,90	170	+	1
15. 12.	5,62							
16. 12.	5,69							
28. 12.	5,97					140		

Résumé: CO_2-Spannung anfangs subnormal, hebt sich langsam zu normaler Höhe. NH_3-Ausscheidung an der unteren Grenze des Normalen.

Der Blutdruck ist zur Zeit der deutlich verminderten CO_2-Spannung stark erhöht und sinkt langsam — während die CO_2-Spannung steigt — zu hochnormalen Werten ab: (140 mm Hg am 28. 12.); die CO_2-Spannung hat gleichzeitig normale Werte (5,97 pCt.) erreicht.

Fall 4. Inf. Z. A., 38 Jahre alt.

7. 1. 1916. Erkrankte Ende Dezember v. J. im Felde an allgemeiner Schwellung und Husten. Klagt über Brustschmerzen und Flimmern vor den Augen.

Objektiv: Blasses Aussehen, leichte Oedeme des Gesichts und der Knöchelgegend an den Füssen. Ueber den Lungen bronchitische Geräusche. Puls gespannt. Zweiter Aortenton akzentuiert. Blutdruck 170/100. Harn: Harnmenge 860 ccm. Ei-



weiss 10 pM. Sediment: Viele Erythrozyten und Leukozyten, zahlreiche Nierenepithelien, reichlich belegte, granulierte, wie auch wachsartige Zylinder.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica acuta. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

9. 1. Eiweiss (Esbach) $4^1/_2$ pM.

12. 1. Oedeme fast gänzlich geschwunden. Blutdruck 160 mm Hg. Eiweiss $1^3/_4$ pM.

19. 1. Noch immer Spur Oedem in der Knöchelgegend. Blutdruck 145 mm Hg.

22. 1. Pat. stark abgefallen, zeigt keine Oedeme mehr. Harnmenge etwa 2 Liter. Eiweiss $5^1/_2$ pM.

24. 1. Harnmenge zurückgegangen auf 1300. Eiweissausscheidung gestiegen auf 9 pM.

28. 1. Blutdruck 145—150 mm; der Kranke klagt über schlechtes Sehen. Da die Eiweissausscheidung unverändert ist, die Harnmenge nur 1 Liter beträgt, der Puls langsam erscheint, bekommt der Kranke jeden zweiten Tag ein warmes Bad, Wärmflasche ins Bett und innerlich Theobromin.

17. 2. Unter dieser Behandlung reichliche Harnentleerung mit 3—4 pM. Eiweiss im Harne.

29. 2. Harnmenge 2 Liter. Eiweiss 3,5 pM. Leichte Chorio-retinitis.

4. 3. Kein Oedem, Blutdruck 125 mm Hg; Esbach 2 pM.

12. 3. Wieder reichlichere Eiweissausscheidung 4 pM. Im Harne sehr viele rote Blutzellen, reichliche hyaline und granulierte Zylinder.

26. 3. Blutdruck 130 mm; Eiweiss 2 pM.

29. 3. Eiweiss 1,8 pM; klagt über schlechtes Sehen.

11. 4. Harnmenge pro Tag 2 Liter. Eiweissgehalt 1 pM. Blutdruck 125 mm Hg. Harnsediment: Wenig rote Blutzellen, viel Leukozyten, hyaline, granulierte und wachsartige Zylinder.

23. 4. Andauernd reichliche Harnentleerung mit geringem Eiweissgehalt (1 pM.).

26. 5. Im Harne $^1/_2$ pM. Eiweiss.

6. 6. Blutdruck 110 mm Hg; Harn reichlich.

Tabelle V (Fall 4).

Datum	Harnmenge ccm	Cl g	Zulage	Datum	Harnmenge ccm	N g	Zulage
23. 1.	1270	7,36		29. 1.	1400	9,40	
24. 1.	1680	8,90		30. 1.	1480	9,40	
25. 1.	2000	9,20		31. 1.	1500	7,05	
26. 1.	1580	10,74	10 g NaCl	1. 2.	2400	13,64	20 g $\overset{+}{U}$
27. 1.	960	9,10		2. 2.	1650	11,55	

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N	Ges.-N (NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
7. 1.	4,97	860	10,40	0,41	3,94	170	+	10
8. 1.	4,99							
12. 1.	5,67	1300	12,40	0,50	4,03	160	0	1,6
31. 1.	5,92							
23. 4.	5,89					125		1

Funktionsprüfung der Niere in der Zeit vom 23. 1.—2. 2., zu einer Zeit, da der Kranke bereits ödemfrei ist, ergibt: Gestörte Kochsalzausscheidung bei nur unbedeutend verzögerter N-Ausscheidung. Von 9,3 g N (als Harnstoff gereicht) werden in den ersten zwei Tagen 8,0 g N ausgeschieden.



Résumé: Es wiederholen sich stets die gleichen Erscheinungen: Die anfangs stark verminderte CO_2-Spannung erhebt sich rasch (12. I.) zu normalen Werten (5,67 pCt.); die NH_3-Ausscheidung ist und bleibt normal. Bemerkenswert ist das Verhalten des Blutdruckes: Anfangs deutlich erhöht (170 mm Hg), sinkt er auf 160 und schliesslich auf niedrige normale Werte (110 mm Hg) ab.

Fall 5. Inf. R. Cz., 26 Jahre alt.

Wurde am 13. 3. 1916 dem Handelsspitale zugewiesen. Er gab an, vor 5—6 Tagen an Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und allgemeiner Hautschwellung erkrankt zu sein.

Objektiv: Aussehen blass. Gesicht stark gedunsen. Hydrops-Anasarka. Lungenbefund normal. Herzaktion langsam, 48 Pulse. Blutdruck 150 mm Hg. Leber, Milz nicht zu tasten. Harn dunkelbraunrot, trüb, spärlich. Eiweiss sehr reichlich, 10 pM. Sediment: Reichliche rote und weisse Blutzellen, reichliche Epithelien, verschiedenartige, auch epitheliale Zylinder.

Diagnose: Nephritis acuta (haemorrhag.) Hydrops-Anasarka.

21. 3. Harnmenge auf 700 ccm gestiegen. Gesicht teilweise abgeschwollen.

23. 3. Harnmenge 1500 ccm. Hodensacködem geschwunden (Blutdruck am 24. 3.: 175).

27. 3. Gesicht, besonders die Augenlider neuerlich stark geschwollen. Therapie: Milchdiät, täglich 10—15 g Urea. Heissluftbäder.

30. 3. Oedeme überall im Rückgange.

2. 4. Harnmenge andauernd $1^1/_2$ Liter pro Tag.

6. 4. Harnmenge vom 5—6. 4. beträgt 2 Liter. Die Oedeme fast überall geschwunden, nur Fussrücken und Unterschenkel mässig ödematös. Im Harnsediment rote und weisse Blutzellen, Nierenepithelien, hyaline, epitheliale und granulierte Zylinder.

11. 4. Puls 64, leicht gespannt. Blutdruck 165 mm Hg. Erster Herzton etwas rauh.

13. 4. 8 pM. Eiweiss (Esbach).

16. 4. Blutdruck 180 mm Hg.

23. 4. Zunge feucht. Atmung vesikulär. Herztöne begrenzt, zweiter Ton akzentuiert. Bauch im Thoraxniveau, Umfang in Nabelhöhe $78^1/_2$ cm, zeigt meteoristischen Schall. Schallwechsel bei Lagewechsel. Haut am Rücken etwas ödematös. Beiderseits ad basin verkürzter Schall und abgeschwächtes Atmen. Im Harne etwa 4 pM. Eiweiss.

Diagnose: Nephritis parenchymatosa. Hydrops univ. levis. Hydrothorax. Hydrops-Ascites. Vaskuläre Hypertonie. Therapie: Milchdiät, warme Bäder; 10 g Urea innerlich.

14. 5. Oedeme noch vorhanden. Blutdruck 175. Im Harne 4 pM. Eiweiss.

20. 5. Harnmenge 960 ccm. 2 pM. Eiweiss. Oedeme zurückgegangen.

31. 5. Hydrothorax noch immer vorhanden. Etwas, aber wenig freie Flüssigkeit im Abdomen. Blutdruck 135. Im Harne $1^1/_2$ pM. Eiweiss.

12. 6. Harnmenge 1800 ccm mit 2 pM. Eiweiss. Sediment: Rote und weisse Blutzellen, einzelne hyaline und granulierte Zylinder.

15. 6. Wesentlich gebessert in ein anderes Spital entlassen.

Tabelle VI (Fall 5).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge Liter	Ges.-N	Ges.-N (NH_3)	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
17. 3.	4	$^1/_2$	4,24	0,28	6,60	165	+	7
22. 3.	4,12							



b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
19. 3.	660	6,24	0,26	
20. 3.	770	7,12	0,23	
21. 3.	1180	10,24	1,77	10 g NaCl +
22. 3.	1600	15,90	1,60	20 g U
23. 3.	1610	16,15		

c)

Kreatinin in 6 Std.	Vortag				Haupttag				Nachtag			
	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9
Harnmenge:	1310				365	240	235	345	1050			
Kr. in ‰												
" " g	0.99				0.67	0.38	0.30	0.38	0.91			
	Durchschnitt f. d. 6stünd. Periode:				Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages:							
					0.42	0.13	0.05	0.13				

Die Funktionsprüfung ergibt: Sehr schlechte Ausscheidung von Kochsalz, verzögerte Ausscheidung für Kreatinin, gute Ausscheidung für Urea.

Résumé: Zur Zeit der Körperschwellung (am 17. 3.) finden wir stark herabgesetzte CO_2-Spannung, sehr geringe N-Ausscheidung bei relativ hohem prozentischen NH_3-Gehalte des Harnes. Der Blutdruck erhöht, sinkt bis zum Mai auf normale Werte.

Fall 6. Inf. A., 18 Jahre alt.

1. 4. 1916. Erkrankte Anfang März an Heiserkeit, heftigem Husten, Fieber und Schwellung der Beine.

Objektiv: Blass, Gesicht gedunsen; leichte Oedeme der Augenlider. Pharyngitis. Ueber beiden Lungen, besonders rechts katarrhalische Erscheinungen. Herz-



befund normal. Blutdruck 140 mm Hg. Unterleib ohne pathologischen Befund. Oedeme der Füsse. Harn blutig, trüb; Harnmenge 1500 ccm. 4 pM. Eiweiss. Sediment: Reichliche rote und weisse Blutzellen, verschiedenartige Zylinder.

Diagnose: Nephritis acuta. Bronchitis diffusa. Therapie: Milchdiät, innerlich Theobromin.

3. 4. Harnmenge auf 1700 ccm gestiegen. Oedeme im Gesichte im Rückgange. Eiweissgehalt 4 pM.

11. 4. Oedeme geschwunden. Haut trocken. Herzaktion ruhig; Herztöne begrenzt. Blutdruck 150 mm Hg R.-R.

14. 4. Harnmenge fast 2 Liter. Im Harne $2^1/_2$ pM. Eiweiss. Lungenbefund normal; Hustenreiz nur sehr gering. Keine Oedeme.

23. 4. Blutdruck 130 mm Hg.

27. 4. Zum erstenmal im Freien.

1. 5. Wird wesentlich gebessert in ein anderes Spital entlassen.

Tabelle VII (Fall 6).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
12. 4.	5,48	1820	8,36	0,28	3,34	150	0	4

b)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{H}$ pCt.	Ges.-Cl g	Zulage
18. 4.	4,97	1980	7,04	0,21	2,98	5,94	
19. 4.	5,14	1240	5,45	0,12	2,20	3,47	
20. 4.	5,20	2300	7,01	0,14	2,00	6,25	
Mittel	**5,10**		**6,50**	**0,16**	**2,39**	**5,22**	
21. 4.	5,10	2630	10,05	0,16	1,59	7,89	20 g HCl

Résumé: Es handelt sich um eine akute hämorrhagische Nephritis, die typische Kriegsnephritis.

Die CO_2-Spannung ist unternormal, im Durchschnitt 5,1 pCt.; die NH_3-Ausscheidung sehr gering, liegt an der unteren Grenze des normalen. Der Blutdruck anfangs hochnormal, sinkt auf normale Werte herab. HCl-Zufuhr (am 21. 4.) ruft keine Aenderung der CO_2-Spannung hervor, kommt aber an diesem Tage auch in der NH_3-Ausscheidung nicht zum Ausdrucke, während das zugeführte Chlor vollkommen im Harne ausgeschieden erscheint. Da die Bestimmung sich nur auf den einen Tag erstreckt, möchten wir sie in dieser Richtung (des HCl-Einflusses) nicht weiter verwerten.

Fall 7. Inf. J. E., 19 Jahre alt.

5. 4. 1916. Erkrankte Mitte März l. J. im Felde an Schmerzen auf der Brust, Schwellung des Gesichts und der Beine.

Objektiv: Gesicht gedunsen; Oedeme der unteren Extremitäten und der Fussrücken. Lungenbefund bis auf vereinzelte katarrhalische Erscheinungen normal. Herz-

befund normal. Blutdruck 140 mm Hg. Abdomen im Thoraxniveau, enthält keine freie Flüssigkeit. Harnmenge etwa 700 ccm, 5 pM. Eiweiss. Zucker 0, Urobilinogen schwach positiv. Sediment: Rote und weisse Blutzellen, einzelne hyaline und epitheliale Zylinder.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica. Therapie: Milchdiät.

10. 4. Eiweiss 6 pM. Nur leichtes Oedem des Skrotums und der Fussrücken. Puls 96, Blutdruck 120 mm Hg.

16. 4. Im Harne 4 pM. Eiweiss. Blutdruck 130. Etwas freie Flüssigkeit im Bauche.

21. 4. Fast ohne Hautödeme. Im Bauche vielleicht noch etwas freie Flüssigkeit. Im Harne 5 pM. Eiweiss.

23. 4. Bereits fast ganz ödemfrei. Noch immer etwas freie Flüssigkeit im Abdomen nachweisbar. Eiweiss 3 pM.

1. 5. Täglich 3 mal Theobromin à 0,5 g.

2. 5. Appetit gering. Schmerzhaftigkeit und Druck in der Lebergegend. Im Harne Urobilinogen.

5. 5. Entleerung eines dunkelbraunen Urins; Entwicklung eines deutlichen Ikterus!

16. 5. Gesicht gedunsen. Leber einen Finger den Rippenbogen überschreitend. Im Abdomen keine freie Flüssigkeit. Im Harne 9 pM. Eiweiss. Sediment zeigt reichliche rote und weisse Blutzellen und Zylinder. Blutdruck **180—190!**

24. 5. Diurese reichlich, etwa 2 Liter pro Tag. Im Harne 7 pM. Eiweiss. Noch leichtes Oedem des Gesichtes. Kein Aszites.

31. 5. Harnmenge 1860 ccm, 5 pM. Eiweiss. Oedeme geschwunden. Blutdruck 140.

12. 5. Harn reichlich, enthält 3 pM. Eiweiss. Sediment: Vereinzelte, hyaline, epitheliale Zylinder, granulierte und Blutkörperchenzylinder.

30. 6. Nachdem das Harneiweiss langsam auf $1^1/_2$ pM. (am 26. 6.) gesunken war, steigt es plötzlich auf 4 pM. Gesicht wieder leicht gedunsen.

5. 7. Wieder nur noch 2 pM. Eiweiss. Blutdruck **90 mm Hg!**

23. 7. Diurese reichlich. Atmung vesikulär. Herztöne begrenzt. Bauch o. B.

26. 7. Andauernd ödemfrei. Aussehen blass. Lungen-Herzbefund normal. Blutdruck 95. Eiweiss 2 pM. Therapie: Fleischfreie Kost. Warme Bäder.

7. 9. Wird mit weniger als 1 pM. Eiweiss bei bestem Befinden transferiert.

Tabelle VIII (Fall 7.)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
23. 4.	5,91							3
17. 5.	4,83							
19. 5.	4,88	1570	8,30	0,22	2,65	175	+	8
30. 6.	5,22						+	4
11. 7.	5,64							2

Résumé: Es handelt sich um einen typischen Fall von Nephritis parenchymatosa acuta (Glomerulonephritis).

Sehr bemerkenswert ist das Verhalten des Blutdruckes. Vom Anfange an hochnormal, steigt der Blutdruck zur Zeit der Entwicklung einer katarrhalischen Gelbsucht unter gleichzeitigem Steigen der Eiweissausscheidung auf 180—190 mm Hg, um dann bei Abheilung der Gelbsucht und Besserung der Nierenentzündung auf unternormale Werte abzusinken.

Doch ist der Blutdruck auf diesen niedrigen Wert schon zu einer Zeit gesunken, wo noch deutliche Zeichen der Nephritis durch das mikroskopische Harnbild festzustellen sind und der Harn 2 pM. Eiweiss enthält.

Die CO_2-Spannung ist zu Beginn der Erkrankung zu einer Zeit, da bereits 3—4 pM. Eiweiss im Harne sind, normal! (5,9 pCt.), sinkt aber später ab und erscheint um die Zeit, da der Blutdruck stark erhöht ist, die Eiweissausscheidung 8 pM. beträgt, unternormal; während die NH_3-Ausscheidung auch um diese Zeit sich in mittleren Grenzen von 2,65 pCt. bewegt.

Fall 8. Inf. E. K., 34 Jahre alt.

13. 5. 1916. Erkrankte Anfang Mai an Stechen auf der Brust, Husten und allgemeiner Schwellung.

Objektiv: Gesicht gedunsen; Oedem der Rückenhaut und des Skrotums. Lungenbefund normal. Erster Ton an der Herzspitze unrein, sonst begrenzte Töne. Blutdruck 125 mm Hg. Harnmenge 660 ccm. Eiweiss 2 pM.; Zucker 0, Urobilinogen 0. Sediment: Rote Blutzellen und vereinzelte Leukozyten, hyaline, epitheliale, auch granulierte Zylinder, einzelne Nierenepithelien.

Diagnose: Nephritis haemorrhag. acuta (Glomerulonephritis). Therapie: Milchdiät, Bettruhe.

16. 5. Harnmenge im Steigen — heute 1800 ccm.

27. 5. Oedeme vollständig geschwunden.

16. 6. Eiweiss im Harne nur noch als leichte Trübung nachweisbar. Wohlbefinden. Blutdruck 125.

2. 7. Im Harne Spur von Eiweiss vorhanden.

2. 8. Wird bei voller Rekonvaleszenz in das Heimatsspital transferiert.

Resultate der Untersuchungen:

Tabelle IX (Fall 8).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
17. 5.	5,45	2230						
20. 5.	5,58	1440	12,01	0,33	2,75	125	+	4

Nierenfunktionsprüfung zur Zeit der Ausschwemmung der Oedeme:

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
17. 5.	2230	—	12,26	
18. 5.	2100	—	10,92	
19. 5.	2200	—	11,22	19 g NaCl
20. 5.	1440	12,01	7,92	
21. 5.	1660	10,22		+
22. 5.	1830	13,61		20 g U
23. 5.	1460	13,81		

Chlor wird fast vollständig zurückgehalten, Urea sehr verzögert ausgeschieden.



Résumé: Fall von akuter Nephritis (Glomerulonephritis), ohne Blutdrucksteigerung. Die CO_2-Spannung ist normal, ebenso die NH_3-Ausscheidung.

Fall 9. Inf. T. P., 21 Jahre alt.

9. 5. 1916. Erkrankte vor einigen Tagen im Hinterlande an Brustschmerzen und Schwellung der Beine.

Objektiv: Gesicht gedunsen; leichte Oedeme der Fussrücken, Lungenbefund normal. Erster Ton an der Spitze verstärkt, zweiter Aortenton akzentuiert. Blutdruck 180 mm Hg. Unterleib ohne Befund. Harn stark blutig; Eiweiss 4 pM. Sediment: Massenhaft rote Blutzellen.

Diagnose: Akute hämorrhagische Nephritis. Therapie: Milchdiät.

11. 5. Oedeme geschwunden! Im Harne 2 pM. Eiweiss.

14. 5. Harn reichlich — 1200 ccm; Körper andauernd ödemfrei.

16. 5. Im Harne 2 pM. Eiweiss.

20. 5. Harnmenge reichlich 1370 ccm. Im Harne 1 pM. Eiweiss.

23. 5. Im Harnsedimente: Vereinzelte weisse Blutzellen, sehr viele Erythrozyten, einzelne hyaline und granulierte Zylinder.

31. 5. Im Harne nur Eiweisstrübung. Blutdruck 105 mm Hg!

6. 6. Blutdruck 85 mm Hg.!

12. 6. Harnmenge andauernd über 1 Liter. Atmung vesikulär, Herztöne begrenzt. Im Harne nur Eiweisstrübung; mikroskopisch einzelne rote und weisse Blutzellen, hyaline und granulierte Zylinder.

15. 6. Wird in ein anderes Spital transferiert.

Im Folgenden die Resultate der Bestimmungen:

Tabelle X (Fall 9).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
10. 5.	5,64	2430	10,36	0,18	1,73	(180) am 9. 5.	+	4

Nierenfunktionsprüfung in der Ausschwemmungsperiode der Oedeme.

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
9. 5.	2530	10,27		
10. 5.	2430	10,36		
11. 5.	1830	17,26		20 g $\overset{+}{U}$
12. 5.	1840	10,71	6,07	
13. 5.	1150	—	4,37	
14. 5.	1630	—	8,96	10 g NaCl
15. 5.	1650	—	7,42	

Urea wird gut, Chlor nur wenig verzögert ausgeschieden.

Résumé: Es handelt sich um eine leichte und rasch verlaufende Kriegsnephritis (Glomerulonephritis).



Beachtenswert ist:

1. Das Verhalten des Blutdruckes; — anfangs, vielleicht nur den ersten Tag, stark gesteigert, das heisst, anfänglich starke Verengerung des peripheren Strombettes, sinkt der Blutdruck (zur Zeit der Genesung und Ausschwemmung) bis unter die Norm auf 85 mm Hg. Das ist eine Beobachtung, die wir auch in anderen Fällen konstatieren konnten.

2. Gleich den zweiten Tag — 10. 5. — ist die NH_3-Zahl, das heisst das perzentuelle Anteil des NH_3 an der Gesamt-N-Ausscheidung gering; die CO_2-Spannung ist nicht pathologisch, da wir 5,64 pCt. als normal ansehen können.

3. Auch das Resultat der Nierenfunktionsprüfung stimmt sehr gut zu diesem Befunde und ergibt nur leicht gestörte Verhältnisse.

Fall **10.** Inf. A. L., 19 Jahre alt.

23. 5. 1916. Erkrankte am 17. 5. 1916 im Felde an Brustschmerzen und Schwellung der Füsse.

Objektiv: Etwas blass. Leichte Unterschenkelödeme. Atmung vesikulär. Herztöne begrenzt. Zweiter Ton akzentuiert. Blutdruck 140—150/90. Bauch ohne Befund. Harn stark blutig; Eiweiss 4 pM., Zucker 0, Urobilinogen 0. Sediment: Viele Erythrozyten, auch Leukozyten, reichlich Nierenepithelien, einzelne epitheliale und granulierte Zylinder.

Diagnose: Nephritis acuta. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

27. 5. Harnmenge 940 ccm, 4 pM. Eiweiss, Oedeme unverändert.

31. 5. Harnmenge reichlicher, sonst unveränderter Befund; Blutdruck 135 mm Hg.

8. 6. Harn verschlechtert, stark blutig. Therapie: Theobromin.

12. 6. Harnmenge 1300 ccm, mit 5 pM. Eiweiss. Sedimentbefund so wie früher.

19. 6. Harn stark blutig. Blutdruck 100 mm Hg.

26. 6. Kranker sieht sehr schlecht aus. Harn dunkelbraun, enthält $2^1/_2$ pM. Eiweiss. Puls verlangsamt — 52. Herztöne begrenzt.

8. 7. Harnentleerung reichlich — 1740 ccm. Harn blutig, enthält 0,6 pM. Eiweiss. Blutdruck 90 mm Hg.

29. 7. 2400 ccm Harn mit $^1/_3$ p. M. Eiweiss; Blutdruck 100 mm Hg.

10. 8. Harnmenge schwankt zwischen 1200—1600; blutig; $^1/_2$ pM. Eiweiss; Aussehen blass, Puls im Stehen 88. Herztöne begrenzt. Therapie: Milch-Mehlkost; warme Bäder.

16. 8. Harnmenge 2—3 Liter. Oedeme geschwunden.

25. 9. Im Harne nur eine Spur Eiweiss. Aussehen gut!

7. 11. Wird mit Spuren Eiweiss und spärlichem Sediment (Erythrozyten, Zylinder) behufs Superarbitrierung abtransferiert.

Es folgen die Ergebnisse der Untersuchungen:

Tabelle XI (Fall 10).

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-N(NH_3) g	$\frac{(NH_3)N}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
27. 5.	4,66	940				(140—150)	+	4
31. 5.	4,36					135	+	4
8. 6.	4,32					110	+	
27. 6.	4,83						0	$2^1/_2$
19. 8.	5,58	2100	8,49	0,34	4,0	105	0	$^1/_3$

a)

Datum	Harnmenge ccm	Cl g	Zulage
23. 5.	890	1,60	
24. 5.	970	1,55	
25. 5.	930	1,57	10 g NaCl
26. 5.	905	2,08	

b)

Datum	Harnmenge ccm	N g	Zulage
23. 7.	1810	8,25	
24. 7.	1890	7,18	
25. 7.	1980	10,13	10 g U
26. 7.	1750	8,42	

c)

Kreatinin in 6 Std.	29. V. Vortag	30. V. Hauptag				31. V. Nachtag
Harnmenge:	930	280	145	200	280	1030
Kr. in ‰						
" " g	1.39	0.53	0.21	0.32	0.50	1.03
	Durchschnitt f. d. 6stünd. Periode: 0.35	Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages: 0.18			0.15	

a) Cl-Ausscheidung zur Zeit der Oedeme sehr schlecht.

b) Ureaausscheidung in der ödemfreien Zeit verzögert.

c) Kreatininausscheidung in der Oedemperiode schlecht und ungleichmässig.

Résumé: Es handelt sich wiederum um einen Fall von Glomerulo-Nephritis mit sehr lang andauernder Ausscheidung blutigen Harnes. Der Blutdruck ist anfangs durch einige Tage erhöht 140—150 mm Hg und geht bald auf subnormale Werte herunter. Die Diurese ist gut. Die CO_2-Spannung anfangs vermindert, ist am 19. 8. wieder normal.

Die NH_3-Ausscheidung ist im normalen Verhältnis 4 pCt. des Gesamt-N. Die Funktionsprüfung siehe oben.

Fall **11.** Inf. H. W., 40 Jahre alt.

29. 5. 1916. Erkrankte im Hinterlande an mässiger Schwellung der Unterschenkel und Kopfschmerzen. Steht seit dem 19. 4. d. J. in Spitalsbehandlung.

Objektiv: Oedemfrei. Lungen-Herzbefund normal; Blutdruck 110 mm Hg. Harn blutig, reichlich. Eiweiss 2 pM. Sediment: Reichliche rote und weisse Blutzellen, einzelne Epithelien; keine Zylinder.

Diagnose: Akute Nephritis. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

6. 6. Blutdruck 95 mm Hg; andauernd Kopf- und Nackenschmerzen.

16. 6. Im Harne Eiweiss. Mikroskopisch: Leukozyten und Erythrozyten; einzelne verfettete Nierenepithelien, hyaline, epitheliale und granulierte Zylinder.

8. 7. Nur noch zeitweise Kopfschmerzen. $^1/_3$ pM. Eiweiss.

12. 7. Harnmenge 1500 ccm mit $^1/_2$ pM. Eiweiss.

25. 7. Klagt noch zeitweise über Kopfschmerzen. Herzaktion ruhig. Töne begrenzt. Harn reichlich — 1900 ccm; $^1/_3$ pM. Eiweiss.

20. 9. Aussehen gut. Lungen-Herzbefund normal. Blutdruck 120/90, Bauch ohne Befund. Im Harn sehr wenig Eiweiss; mikroskopisch: einige Leukozyten, viele rote Blutzellen, Nierenepithelien, wenige granulierte Zylinder.

7. 11. Wird mit einer leichten Eiweisstrübung transferiert.

Resultate unserer Bestimmungen:

Tabelle XII (Fall 11).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-N(NH_3) g	$\frac{(NH_3)N}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
2. 6.	4,82	1710						
8. 6.	4,42		8,24	0,37	4,40	110	0	2

Nierenfunktionsprüfung.

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
29. 5.	1260	7,16		
30. 5.	1120	7,62		
31. 5.	1580	12,25	5,21	20 g $\overset{+}{U}$
1. 6.	1460	11,44	6,27	
2. 6.	1710		9,06	10 g NaCl
3. 6.	1950		7,60	

Tabelle c) siehe nebenstehend.

Gute N-Ausscheidung; schlechte Chlor- und Kreatininausscheidung.

Résumé: Fall von akuter Nephritis; zeigt pathologisch niedrige CO_2-Spannung. NH_3-Gehalt normal; keine Blutdrucksteigerung. Reichliche Diurese.

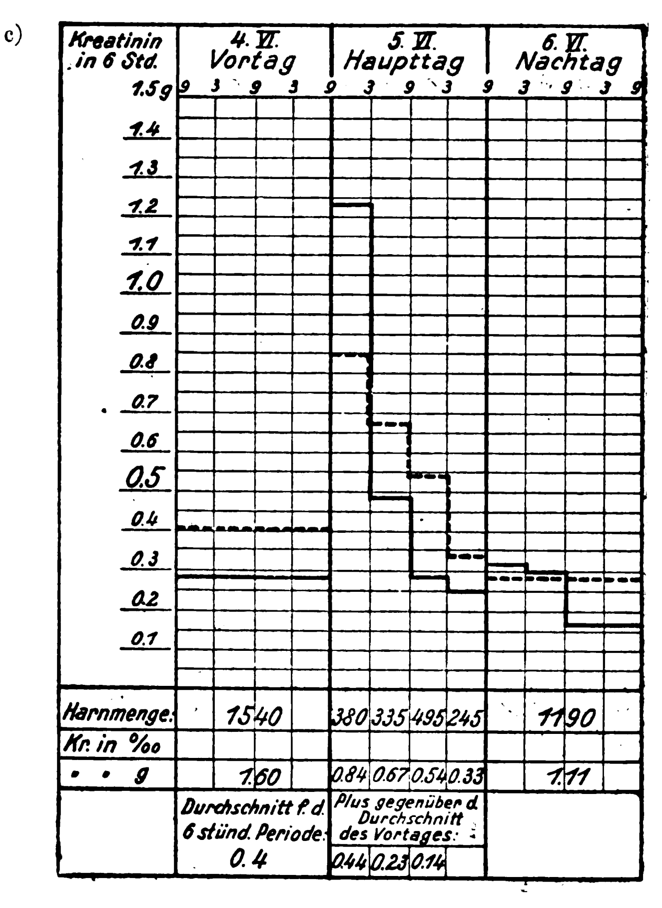
Fall **12.** F. Fr. K. K., 19 Jahre alt.

27. 6. 1916. Erkrankte vor drei Wochen im Felde an allgemeiner Hautschwellung und Bluthamen.

Objektiv: Blass. Lungen-Herzbefund normal. Blutdruck 130. Leichte Oedeme, speziell des Gesichts. Harn stark blutig. 2 pM. Eiweiss. Sediment: Erythrozyten, Leukozyten, granulierte, hyaline und belegte Zylinder.



c)



Diagnose: Nephritis haemorrhagica acuta. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

5. 7. Gesicht abgefallen.

7. 7. Blutdruck 125 mm Hg.

12. 7. Harnmenge 1300 ccm mit $2^3/_4$ pM. Eiweiss.

23. 7. Oedemfrei. Stark abgemagert. Haut trocken. Blutdruck 125.

30. 7. Harnmenge andauernd reichlich (über 2 Liter) mit 2 pM. Eiweiss. Blutdruck 115. Harn noch eine Spur blutig tingiert.

11. 8. Blutdruck 100.

15. 8. Harnsediment: Rote und weisse Blutzellen, belegte Zylinder, Epithelien.

18. 8. Harnmenge 1480 ccm mit 1 pM. Eiweiss.

9. 9. Harnmenge 1800 ccm mit $^3/_4$ pM. Eiweiss.

18. 9. Wird behufs Superarbitrierung in ein anderes Spital transferiert.

Ergebnisse der Untersuchungen:

Tabelle XIII (Fall 12).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-N(NH_3) g	$\frac{(NH_3)N}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
27. 6.	4,75	700	3,85	0,10	2,61	130	+	2
30. 2.	4.97						+	
11. 7.	5,28						↓	
19. 8.	5,71		6,36	0,197	3,09	100	0	1



Funktionsprüfung der Nieren.

a)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-Cl g	Zulage
27. 6.	1045	2,08	
28. 6.	1035	1,54	
29. 6.	1150	2,30	
30. 6.	2800	5,04	10 g NaCl
1. 7.	2075	4,14	

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Zulage
3. 7.	1780	5,38	
4. 7.	1800	5,58	
5. 7.	2425	8,74	20 g $\overset{+}{U}$
6. 7.	1980	7,37	

c)

Kreatinin in 6 Std.	Vortag				Haupttag				Nachtag			
1.5 g	9 3	3 9	9 3	3 9	9 3	3 9	9 3	3 9	9 3	3 9	9 3	3 9
Harnmenge:	1920				630	420	500	640				
Kr. in ‰												
" " g	1.30				0.66	0.48	0.34	0.53	1.36			
	Durchschnitt f. d. 6stünd. Periode:				Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages:							
					0.34	0.16	0.02	0.21				

Ad a und b. Chlor und Urea werden bei guter Diurese sehr verzögert ausgeschieden; das Gleiche gilt von Kreatinin.

Résumé: Es erübrigt sich viel zu schreiben. Wir sehen immer die gleichen Verhältnisse, anfangs unternormale CO_2-Spannung, mit fortschreitender Besserung des Nierenleidens allmähliche Rückkehr zur Norm. Die NH_3-Ausscheidung normal.

Fall 13. Inf. Cn., 32 Jahre alt.

29. 6. 1916. Patient erkrankte Januar 1916 im Felde an Schwellung des ganzen Körpers.

Objektiv: Blass; Gesicht gedunsen. Starkes allgemeines Hautödem. Oedem des Genitale. Atmung vesikulär mit diffusen katarrhalischen Erscheinungen über beiden Seiten. Puls 52, regelmässig. Herztöne begrenzt. Blutdruck 190 mm Hg. Unterleib aufgetrieben, 101 cm Umfang in Nabelhöhe; deutlich freie Flüssigkeit im Leibe. Harn: viel Eiweiss, $6^1/_2$ pM.; Zucker 0, Urobilinogen 0. Sediment: Rote und weisse Blutzellen, hyaline, granulierte und belegte Zylinder, Nierenepithelien.

Diagnose: Nephritis subacuta haemorrhagica. Hydrops Anasarca, Hydrops Ascites. Therapie: Bettruhe, Milchdiät, Diuretika.

4. 7. Befund fast unverändert. Oedeme etwas geringer.

Tabelle XIV (Fall 13).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.
4. 7.	5,78
9. 7.	5,75

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
5. 7.	1080	8,51		
6. 7.	1130	9,01		
7. 7.	1090	10,02		20 g $\overset{+}{U}$
8. 7.	1410	13,00	5,92	
9. 7.	1170		5,14	
10. 7.	1120		5,26	10 g NaCl
11. 7.	925		5,98	

c)

Kreatinin in 6 Std. — 11. VII. Vortag — 12. VII. Haupttag — 13. VII. Nachtag

9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9

1.5 g, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1

Harnmenge: — Kr. in ‰ — „ „ g

Durchschnitt f. d. 6 stünd. Periode: — Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages:

Urea, Chlor und Kreatinin werden schlecht ausgeschieden.

9. 7. Oedeme bereits stark im Rückgang. Umfang des Unterleibes 91 cm. Oedeme des Skrotums fast ganz geschwunden. Blutdruck 140 mm Hg.

28. 7. Oedemfrei, gibt an, schlecht zu sehen. Harn reichlich (1300 ccm mit $4^1/_2$ pM. Eiweiss).

10. 8. Blass. Atmung vesikulär, beiderseits katarrhalische Erscheinungen. Herztöne begrenzt. Abdomen ohne Befund. Harnmenge 720 ccm, $4^3/_4$ pM. Eiweiss. Therapie: Milchdiät, warme Bäder.

29. 8. Harnmenge 1500 ccm mit 3 pM. Eiweiss. Puls 60.

11. 9. Harnmenge 1700 ccm mit $2^1/_2$ pM. Eiweiss. Blutdruck 125/100.

2. 10. Harnentleerung andauernd reichlich, etwa 1500 ccm mit 2—3 pM. Eiweiss. Aussehen blass. Atmung vesikulär, beiderseits ad basin abgeschwächt (Hydrothorax?). Herztöne begrenzt. Bauch ohne Befund. Harn zentrifugiert gibt nur sehr geringes Sediment, das einige rote und etwas mehr Leukozyten aufweist.

25. 10. Wird behufs Superarbitrierung in ein anderes Spital transferiert.

Résumé: Typischer Fall subakuter Nephritis, bei dem noch zur Zeit, da der Blutdruck erhöht ist, die Ausscheidung der Elektrolyten und Nichtelektrolyten (Chlor, Harnstoff und Kreatinin) sehr verzögert erfolgt, die alveoläre Kohlensäurespannung normale Werte aufweist (5,78 pCt.)!

Fall **14.** Inf. A. Tl., 43 Jahre alt.

12. 7. 1916. Erkrankte im Mai l. J. an Leibschmerzen. Während des Transportes ins Hinterland trat Schwellung des ganzen Körpers auf.

Objektiv: Kräftig. Oedem der Unterschenkel und Fussrücken. Hautödem mässigen Grades. Atmung vesikulär; nur an der basalen Partie der rechten Seite gedämpfter Schall und abgeschwächtes Atmen (Hydrothorax). Herz ohne Befund. Blutdruck 155 mm Hg. Im Abdomen etwas freie Flüssigkeit. Harnmenge 900 ccm in 24 Stunden, blutig. Eiweiss $5^1/_2$ pM. Sediment: Rote und weisse Zellen, verschiedenartige Zylinder.

Diagnose: Nephritis acuta haemorrhagica. Therapie: Milchdiät, Bettruhe, später Theazylon.

31. 7. Oedeme im Rückgang. Haut der Fussrücken schuppend. Blutdruck 140.

11. 8. Stärkeres Oedem der Füsse. Blutdruck 150. Theacylon absque (da wirkungslos). Bauchumfang 85,8 cm. Deutlich freie Flüssigkeit im Bauche nachweisbar.

19. 8. Befund nur unwesentlich zum besseren verändert. Umfang des Unterleibes 81,5 cm.

5. 9. Harnmenge 1500 ccm mit $1^3/_4$ pM. Eiweiss. Noch immer Oedeme. Hydrothorax dexter und Hydrops-Ascites.

19. 9. Heute Frösteln; nachher Harn blutig. 2 pM. Eiweiss; mikroskopisch enthält der Harn rote und weisse Blutzellen, Zylinder aus roten Blutkörperchen, granulierte Zylinder. Therapie: Milchdiät, Bettruhe.

8. 10. Harnmenge 2,2 Liter mit $^1/_2$ pM. Eiweiss. Andauernd reichliche Harnsekretion.

11. 11. Sieht gut aus. Atmung vesikulär. Hydrothorax und Hydrops Ascites geschwunden.

26. 11. Im Harne nur eine Spur Eiweiss. Mikroskopisch: Erythrozyten, Leukozyten, Nierenepithelien, reichliche hyaline und mit roten Blutkörperchen belegte, sowie granulierte Zylinder.

Der weitere Verlauf nichts Besonderes aufweisend. Im Dezember 1916 nur eine Spur Eiweiss, im Harn aber immer Formelemente. Blutdruck 115.

Wird am 26. 4. 1917 zur Kur nach Marienbad empfohlen.



Tabelle XV (Fall 14).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	$N(NH_3)$ g	Ammoniakzahl $\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
19. 8.	5,18	1480	6,17	0,28	4,53	150	+	4

Funktionsprüfung:

b)

Datum	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-Cl g	Zulage
25. 7.	1330	10,42		
26. 7.	1050	9,11		
27. 7.	1510	12,47		
28. 7.	1400	12,83	4,2	20 g $\overset{+}{U}$
29. 7.	1390	12,38	3,89	
30. 7.	1630		4,89	10 g NaCl
31. 7.	1210		4,84	

c)

Kreatinin in 6 Std.
31. VII. Vortag
1. VIII. Haupttag
2. VIII. Nachtag
1.5g 9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1

	31. VII. Vortag	1. VIII. Haupttag				2. VIII. Nachtag
Harnmenge:	1210	370	420	410	320	820
Kr. in ‰						
" " g	1.57	1.00	0.65	0.55	0.41	1.37
	Durchschnitt f. d. 6 stünd. Periode: 0.39	Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages 0.61	0.26	0.16	0.02	0.34

Die Nierenfunktionsprüfung ergiebt, wie aus den Tabellen ersichtlich, schlechte Ausscheidung für Chlor, Urea und sehr verzögerte Kreatininausscheidung.



Résumé: Hämorrhagische Nephritis mit lang andauernder in der Intensität wechselnder Hämaturie. Die CO_2-Spannung liegt an der unteren Grenze des Normalen. Die NH_3-Ausscheidung ist normal.

Fall 15. Inf. Wr., 39 Jahre alt.

18. 8. 1916. War nicht im Felde. Erkrankte vor einer Woche an Magenbeschwerden; bald darauf zeigten sich Schwellungen am ganzen Körper und blutiger Harn.

Objektiv: Aussehen blass. Gesicht gedunsen. Allgemeine Oedeme. Lungenbefund normal, rückwärts bronchitische Geräusche. 40 Pulse. Erster Ton an der Herzspitze unrein; zweiter Aortenton leicht akzentuiert. Blutdruck 170 mm Hg. Im Unterleibe etwas freie Flüssigkeit nachweisbar. Harn: 12 pM. Eiweiss. Sediment: Reichlich rote und weisse Blutzellen, verschiedenartige Zylinder.

Tabelle XVI (Fall 15).

a)

Datum	Harnmenge ccm	Cl g	Zulage
21. 8.	780	1,17	
22. 8.	1100	2,92	
23. 8.	1470	4,41	
24. 8.	1620	7,29	10 g NaCl
25. 8.	1380	4,83	

b)

Kreatinin in 6 Std.

Vortag — Haupttag — Nachtag

9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9

1.5g, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1

	Vortag	Haupttag				Nachtag
Harnmenge:	1730	250	520	500	460	2050
Kr. in ‰						
" " g	1.40	0.48	1.36	0.65	0.40	1.19
	Durchschnitt f. d. 6stünd. Periode: 0.35	Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages:				
		[illegible]	[illegible]	0.30	0.05	



Diagnose: Akute hämorrhagische Nephritis. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

20. 8. Oedeme unverändert. Harnentleerung gering — 650. Puls 44. Therapie: Theobrominpulver.

22. 8. Harnmenge gestiegen — 960 ccm. Blutdruck 160/85 mm Hg.

26. 8. Eiweis im Harne nur $2^3/_4$ pM. Blutdruck 125/75. Bauch stark abgefallen.

30. 8. Diurese reichlich — 2 Liter. Oedeme stark zurückgegangen.

7. 9. Fast ganz ödemfrei. Aussehen blass. Harn noch blutig. Diurese reichlich. Therapie: Fleischfreie Kost.

15. 9. Stark abgemagert, vollständig ödemfrei.

5. 10. Nur noch leichte Eiweisstrübung im Harne.

19. 11. Sediment: Viele rote und weisse Blutzellen, verfettete Nierenepithelien, hyaline, granulierte und epitheliale Zylinder.

22. 11. Behufs Superarbitrierung abtransferiert.

20. 8. 12 Uhr a. m. 5,40 pCt. CO_2; 6 Uhr p. m. 5,44 pCt. CO_2.

21. 8. 5,20 pCt. CO_2; 4,09 pCt. $N(NH_3)$.

25. 8. Kreatininversuch: Atypische Ausscheidung.

26. 10. NCl wird schlecht ausgeschieden.

15. 11. Wasser zeigt verzögerte Ausscheidung.

Résumé: Niedrige, leicht pathologisch verminderte CO_2-Spannung (5,2—5,4 pCt.) bei normaler NH_3-Ausscheidung.

Fall 16. Inf. J. W., 31 Jahre alt.

25. 7. 1916. Ging am 9. 7. wegen Hautschwellungen vom Felde ab. Seitdem blutiger Harn, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Atemnot, grosse Müdigkeit.

Objektiv: Kräftig; Aussehen blass; allgemeiner Hydrops Anasarca; Oedem des Penis und Skrotum. Ueber den Lungen bronchitische Geräusche. Erster Ton an der Herzspitze rauh; Blutdruck 130 mm Hg. Im Abdomen freie Flüssigkeit nachweisbar. Harn 8 pM. Eiweiss, Zucker 0, Urobilinogen 0. Sediment: Rote Blutzellen, Leukozyten, hyaline, belegte und granulierte Zylinder.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica. Oedem; Aszites. Hydrothorax. Therapie: Milchdiät, Bettruhe.

2. 8. Harnmenge 1000 ccm mit $6^1/_2$ pM. Eiweiss.

10. 8. Harnmenge 1200 ccm mit 10 pM. Eiweiss, sonst unverändert. Therapie: 4 g Theobromin zu 0,5.

14. 8. Gestern abends 39,2° C; 5 breiige Stühle, sonst unveränderter Befund.

15. 8. Fieberfrei; aber noch 5 Stühle im Tage.

19. 8. Harnmenge andauernd $1^1/_2$ Liter. Oedeme im Rückgang. Umfang des Unterleibes in Nabelhöhe 85 cm.

3. 9. Oedeme eher wieder im Zunehmen. Blutdruck 145. Therapie: Milchdiät; Digitalis, Theobromin.

11. 9. Nach vorübergehender Besserung Zunahme der Oedeme. Harnmenge 2 Liter. (Neuroretinitis albuminurica.)

13. 9. Harnmenge 2,3 Liter; status idem.

18. 9. Oedeme nur unwesentlich zurückgegangen. Harnmenge 1300 ccm mit 9,5 pM. Eiweiss.

25. 9. Langsamer, aber ständiger Rückgang der Oedeme. Harmenge 900. Starke Schweisssekretion (im Heissluftbade).

Die Oedeme gehen im Laufe der nächsten drei Monate langsam zurück. Harn bleibt andauernd mehr minder blutig. Blutdruck schwankt zwischen 150 und 160 mm Hg. Eiweissgehalt des Harnes 2—4 pM. Patient wird am 17. 1. 1917 mit folgendem Be-



fund transferiert: Blass; Atmung vesikulär; erster Ton an der Herzspitze unrein, zweiter Ton an der Aorta leicht akzentuiert. Im Harn 3 pM. Eiweiss. Sediment: Rote und weisse Blutzellen, Blutkörperchenschatten, verfettete Zellen, hyaline und granulierte Zylinder.

Tabelle XVII (Fall 16).

a)

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	$N(NH_3)$ g	Ammoniakzahl $\frac{N(NH_3)}{N}$ pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
19. 8.	4,80	1380	12,93	0,22	1,70	140	+	5
11. 9.	5,33	2010	9,71	0,34	3,48	155	+	9,5
18. 9.	5,66	1300						9,5
25. 9.	5,58	900						

b)

Kreatinin in 6 Std. — 30. VII. Vortag — 31. VII. Haupttag — 1. VIII. Nachtag

9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9 3 9

1.5g, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1

	30. VII. Vortag	31. VII. Haupttag				1. VIII. Nachtag
Harnmenge:	890	310	320	230	260	820
Kr. in ‰						
„ „ g	1.10	0.77	0.71	0.49	0.46	1.51
	Durchschnitt f. d. 6stünd. Periode: 0.27	Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages: 0.50	0.44	0.22	0.19	n. 6h 0.37

Résumé: Subakut, mehr chronisch verlaufender Fall von hämorrhagischer Nephritis. Der Blutdruck ist andauernd hochnormal. Die CO_2-Spannung anfangs deutlich vermindert, unter 5—4,80 pCt., steigt trotz andauernder unverminderter Krankheitserscheinungen auf 5,33 pCt., also auf niedrige fast normale Werte und erreicht später bei andauernden



Krankheitserscheinungen normalen Wert von 5,6 pCt. Die NH_3-Ausscheidung ist anfangs bei verminderter CO_2-Spannung unternormal, später normal.

Das Vermögen der Kreatininausscheidung stark herabgesetzt; Kreatinin wird viel langsamer als normal ausgeschieden.

Fall 17. Hk., 49 Jahre alt.

20. 12. 1916. Pat. erkrankte vor einem Jahre im Felde an Schwellung und vor etwa eine Woche neuerdings an Schwellung am ganzen Körper; klagt jetzt über Kurzatmigkeit, Husten, heftige Kopf- und Nackenschmerzen.

Objektiv: Blasses Aussehen. Dyspnoe. Oedeme der Augenlider und des Gesichtes, mässiges Oedem der Rückenhaut, des Genitale und der Unterschenkel. Atmung vesikulär. In den unteren Partien Perkussion leise, Atmung stark abgeschwächt. Herztöne leise, begrenzt. Blutdruck 190 mm Hg. Im Unterleibe deutlich freie Flüssigkeit nachweisbar. Harn blutig, Eiweiss $4^1/_2$ pM., Zucker 0, Urobilinogen 0. Sediment: Massenhaft granulierte Zylinder, mehrere hyaline und epithelial belegte Zylinder, verfettete Nierenepithelien, viele rote und weisse Blutzellen.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica acuta. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

20. 12. Heftige Kopfschmerzen. Dyspnoe. Therapie: Brom, Pyramidon, Senfpflaster auf den Nacken.

22. 12. 1400 ccm Harn. Esbach 4 pM. Blutdruck 150/90 mm Hg.

23. 12. Oedeme im Rückgang. Kopfschmerzen haben nachgelassen.

25. 12. Weitere Besserung. Harnmenge 3400 ccm. Oedeme fast ganz geschwunden.

27. 12. Oedeme vollends geschwunden.

12. 1. 1917. Nur noch $^1/_4$ pM. Eiweiss bei bestem Wohlbefinden. Blutdruck 145 mm Hg. Im Sediment: Rote und weisse Blutzellen, vereinzelte granulierte Zylinder.

Wird in ein anderes Spital transferiert.

Resultate der Untersuchungen:

Tabelle XVIII (Fall 17).

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ (Ammoniakzahl) pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
20. 12.	3,52!	1460	7,84	0,37	4,71	190	+	$4^1/_2$
21. 12.	4,83		8,10	0,29	3,58	170	+	
23. 12.	5,08							
25. 12.	5,57	3400	9,24	0,30	3,23	155	im Schwinden	$2^1/_2$

Résumé: Akute Nephritis mit urämischen Erscheinungen (Kopfschmerzendyspnoe). Blutdruck anfangs stark erhöht. Die CO_2-Spannung sehr niedrig, zeigt Werte, wie sie beim Coma diabeticum gefunden werden. Der NH_3-Gehalt normal 4,7 pCt. Am nächsten Tage noch immer starke Verminderung der CO_2-Spannung (unter 5 pCt.), die NH_3-Ausscheidung normal. Letztere bleibt so, während die CO_2-Spannung rasch sinkt und am 25. 12. bereits einen normalen Wert von 5,57 pCt. erreicht.





II. Chronische degenerative Nephropathien.

Fall **18.** Ča., 47 Jahre alt.

28. 9. 1915. Im Januar 1904 Halsentzündung. Im März traten Schwellungen der Beine auf. Seitdem andauernd krank.

Objektiv: Blass. Leichte Oedeme der Unterschenkel. Lungenbefund normal. Erster Ton an der Aorta leicht unrein, sonst Herztöne begrenzt. Blutdruck 150/90. Im Unterleibe nichts Pathologisches. Harn 15 pM. Eiweiss. Sediment: Sehr viele epitheliale und granulierte Zylinder.

Diagnose: Nephropathia degenerativa postanginosa = Nephrosis chronica hydropica (Müller) postanginosa.

23. 3. Aussehen besser, der objektive Befund unverändert.

Ergebnis der Untersuchungen:

Tabelle XIX (Fall 18).

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-$N(NH_3)$ g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ (Ammoniakzahl) pCt.	Blutdruck mm Hg	Oedeme	Eiweiss pM.
8. 10.	4,91	1100	7,72	0,12	1,54	150	+	15
19. 10.	4,59							
20. 10.	4,61							
21. 10.	4,75							
22. 10.	4,58							

Résumé: Schwerste Nephrose mit geringer Blutdrucksteigerung, die vielleicht als „urämisch", durch Retention bedingt, angesehen werden kann. Die NH_3-Ausscheidung unternormal 1,54 pCt. Die CO_2-Spannung deutlich unter der Norm.

Fall **19.** Herr N., 55 Jahre alt.

7. 11. 1915. Patient bemerkte Ende September d. J. Schwellung der Beine, ohne sonst irgendwelche Beschwerden gehabt zu haben. Auch derzeit bis auf die Schwellung keinerlei Beschwerden.

Objektiv: Gross. Allgemeines Hautödem. Das rechte Knie verdickt (infolge vor Jahren durchgemachter Gonitis). Atmung vesikulär. Herzaktion regelmässig. Blutdruck 115—120/70. Harn etwas trüb; Menge gering. Sediment: Reichliche granulierte und belegte Zylinder, Leukozyten, einzelne rote Zellen, verfettete Epithelien. Eiweiss 30 pM!

Diagnose: Nephropathia degenerativa kryptogenetica = genuine hydropische Nephrose (Müller).

	Spez. Gewicht des Harnes	Eiweissgehalt in pM.	Chlornatrium in pCt.
16. 12.	1,031	37,5	0,42
21. 12.	1,034	38,5	0,31

26. 10. 1916. Pat. verlor langsam im Laufe von Monaten bei Gebrauch von Schwitzbädern die Oedeme.

10. 5. 1917. Atmung vesikulär. Herzaktion regelmässig. Blutdruck 130 bis 140/90. Herztöne begrenzt. Unterleib ohne Befund. Im Harne viel Eiweiss (7 pM.), einzelne Leukozyten, zahlreiche epitheliale und granulierte Zylinder.



Tabelle XX (Fall 19).

Datum	CO_2-Spannung pCt.	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Ges.-N(NH_3) g	$\frac{N(NH_3)}{N}$ (Ammoniakzahl) pCt.	Cl g	Azidität	Eiweiss pM.	HCl-Zufuhr ccm
12. 11.	5,67	575	8,87	0,045	0,5	1,43	364	17,8	
13. 11.	5,52	615	8,29	0,037	0,44	1,53	360	16,6	
14. 11.	5,45	580	6,47	0,039	0,6	1,50	366	19,1	
Mittel	**5,58**	**590**	**7,87**	**0,04**	**0,51**	**1,48**	**363**	**17,5**	
15. 11.	5,47	625	6,61	0,129	1,95	1,56	375	17,8	10 } 40 ccm
16. 11.	5,23	675	6,82	0,21	2,67	1,82	418	19,23	15 } HCl =
17. 11.	5,19	800	8,09	0,26	3,21	2,96	536	16,8	15 } 4,8 g Cl
Mittel	**5,30**	**700**	**7,17**	**0,29**	**2,61**	**2.11**	**443**	**17,6**	
18. 11.	5,34	770	7,99	0,26	3,25	2,30	423	19,63	
19. 11.	5,25	870	8,18	0,24	3,00	1,91	461	19,57	
20. 11.	5,44	850	8,61	0,20	2,32	1,70	487	22,5	

Résumé: Ein typischer Fall von Nephropathia degenerativa kryptogenetica bzw. genuiner hydropischer Nephrose (Müller) mit geringer Harnmenge von hohem spezifischen Gewichte, ausserordentlich hohem Eiweissgehalt und niedrigem Chlorgehalte des Harnes. Die N-Ausscheidung ist dabei gut, der NH_3-Gehalt gering, beträgt etwa 0,12 g[1]) (15. 11.) und steigt zur Zeit der Salzsäuredarreichung ein wenig an, aber ungenügend. Das Chlor der HCl wird verzögert ausgeschieden. Die CO_2-Spannung, die an und für sich niedrig ist, zeigt während der Salzsäuredarreichung die Tendenz zu sinken (von 5,58 auf 5,30 pCt.).

Bevor wir an die Besprechung der alveolären CO_2-Spannung und der Ammoniakausscheidung durch den Harn und ihre gegenseitige Beziehung gehen, wird es zweckmässig sein, die Ergebnisse unserer Bestimmungen übersichtlich geordnet vorzulegen. Wir tun dies in umstehender Uebersichtstabelle.

1) Dieser Wert von 0,12 g NH_3 vom 15. 11. (nicht aber der abnorm niedrige Mittelwert) dürfte die wirkliche, von HCl unbeeinflusste tägliche NH_3-Ausscheidung angeben, wofür die an diesem Tage noch ungeänderte Harnmenge, Azidität und Chlorausscheidung bürgen.

Uebersichts-

A. Nephri-

Nr.	Name	Alter	Im Felde erkrankt	Verlauf	Oedeme
1	No.	28 J.	+	Im Mai 1915 erkrankt; ins Spital aufgenommen; 28. 6. 1915 . . .	Allgem. Hautödem mässigen Grades.
				8. 7. Urämischer Anfall	Lungenödem . . . .
				Langsamer Rückgang der Erscheinungen	7. 11. Oedeme geschwunden.
				28. 11. 1915. Auf ein Jahr beurlaubt.	
2	Sch.	30 J.	+	3. 8. 1915 erkrankt; ins Spital aufgenommen 25. 8. 1915	Augenlider leicht gedunsen, sonst ödemfrei.
				4. 11. 1915. Wesentlich gebessert entlassen.	
3	J. A.	36 J.	+	15. 11. 1915 erkrankt; ins Spital aufgenommen 11. 12. 1915 . . .	Allgemeine Oedeme, die nach einigen Tagen schwinden.
				10. 3. 1916. Vom Nierenleiden genesen — in ein anderes Spital transferiert.	
4	Z. A.	38 J.	+	Ende Dezember 1915 an allgemeiner Schwellung erkrankt. Eintritt ins Spital 7. 1. 1616 . . .	Leichte, rasch schwindende Oedeme.
					22. 1. 1916. Oedemfrei.
				Verlässt das Spital 6. 6. 1916 fast genesen.	
5	R. Cr.	26 J.	0	Anfang März an Hydrops erkrankt. Eintritt ins Spital 13. 3. 1916 . . .	Hydrops anasarca und ascites; Hydrothorax.
				Rascher Rückgang der Hautschwellg.	31. 5. Schwellungen und Hydrothorax noch vorhanden.
				15. 6. Wesentlich gebessert entlassen.	

tabelle.

tiden.

Harn	Blutdruck in mm Hg.	Alveoläre CO_2-Spannung in pCt.	Ammoniakzahl in pCt.	Funktionsprüfung; Bemerkungen
Reichlich etwa 2 Liter täglich mit 3 pM. Eiw.	140/90			
. . . .	180	Mittel		
		17.-19. 9. 4,82	1,84	
		20.-22. 9. 4,55	2,14	Cl. der NCl. wird etwas verzögert ausgeschieden.
		27.-29. 9. 5,02	1,79	Fleischfreie Kost.
		30.9.-2 9. 4,82	2,46	Fleischkost.
		3.10.-7.10. 4,76	3,81	Cl der HCl wird prompt ausgeschieden.
2 pM. Eiw.	135			
Eiweissgehalt 3,5 pM.	140	Mittel		
„ 2,0 „		26. - 28.9. 6.03	1,76	
„ 1,2 „		29.9.-2.10. 5,88	2,29	Cl der HCl wird etwas verzögert ausgeschieden.
Harn reichlich 1 pM. Eiw.				—
	12. 12. 195	5,11		
	14. 12. 170	5,5	1,9	
	28. 12. 140	5,97		
10. 2. 1916. Harn, auch nach Bewegung. eiweissfrei.				
Harnmenge 860 ccm; Harn blutig, enthält 10 pM. Eiw.	170/100	4,97	3,94	26. 1. Cl(Na)-Ausscheidung gestört.
	12. 1. 160	5,67	4,03	
Harnmenge etwa 2 Liter mit $5^1/_2$ pM. Eiw.				1. 2. $\overset{+}{U}$ wird nur unwesentlich verzögert ausgeschied.
	28. 1. 145			
	4. 3. 125			
		23.4. 5,89		
6. 6. $^1/_2$ pM. Eiw.	6. 6. 110			
10 pM. Eiw.	150			21. 3. Cl(Na)-Ausscheidung gestört.
	17. 3. 165	4	6,6	
		22.3. 4,12		
23. 3. 1500 ccm Harn, blutig.				22. 3. $\overset{+}{U}$ gut ausgeschieden (trotz Oedems!).
	24. 3. 175			
	11. 4. 165			
13. 4. 8 pM. Eiw.				
$1^1/_2$ „ „	135			

Nr.	Name	Alter	Im Felde erkrankt	Verlauf	Oedeme
6	A.	18 J.	+?	Anfang März an Schwellung der Beine erkrankt. Eintritt ins Spital 1. 4. 1916. 1. 5. 1916. Wesentlich gebessert entlassen.	Oedeme der Lider und Füsse. 11. 4. Oedeme geschwunden.
7	J. E.	19 J.	+	Mitte März im Felde erkrankt an Schwellung des Gesichts und der Beine. Eintritt ins Spital 5. 4. 1916. Zunächst rascher Rückgang der Erscheinungen. 2. 5. Icterus catarrhalis. Auffiackern der nephritischen Erscheinungen. Vom 23. 5. Rückgang aller Krankheitserscheinungen. 7. 9. Wesentlich gebessert entlassen	Oedeme im Gesichte und den unterer Extremitäten. 23. 4. Fast ödemfrei. 16. 5. Gesicht gedunsen. 19. 5 . . . .
8	E. K.	34 J.	+	Anfangs Mai erkrankt. Eintritt ins Spital 13. 5. 1916. Am 2. 8. Fast genesen entlassen.	Allgemeines Hautödem. 20. 5. Allgemeines Hautödem. 27. 5. Oedemfrei.
9	T. P.	21 J.	0	Anfangs Mai erkrankt. Eintritt ins Spital 9. 5. 1916. 15. 6. Wesentlich gebessert entlassen.	Gesichts- und Fussödem. 10. 5. . . . . 11. 5. Oedemfrei.



Harn	Blutdruck in mm Hg.	Alveoläre CO_2-Spannung in pCt.	Ammoniakzahl in pCt.	Funktionsprüfung; Bemerkungen
Harnmenge 1500 ccm m. 4 pM. Eiw.	140			
12.4. Harnmenge 1820 ccm mit 4 pM. Eiw.	150	5,48	3,34	
14.4. 2½ " "				
		18.-20. Mittel 5,10	2,39	
21.4. Harnmenge 2630 ccm.		21.4. 5,10	1,59	Cl der HCl wird gut ausgeschieden.
	23. 4. 130			
Harnmenge 700 ccm m. 5 pM. Eiw.	140			—
	10. 4. 120			
Im Harne 3 " "		5,9!		
9 " "	180-190			
1570 ccm mit 8 " "	175	4,88	2,65	
	31. 5. 140			
	5. 7. 90!			
		11.7. 5,64		
unter 1 " "				
660 ccm Harn mit 2 pM. Eiw.	125			
16.5. 1800 ccm Harn				
17.5. 2230 " "		5,45		
1440 " " mit 4 " "	125	5,58	2,75	19.5. Cl. der NaCl wird fast ganz zurückgehalten. 22.5. $\overset{+}{U}$ sehr verzögert ausgeschieden.
2.7. Nur Spuren von Eiw. im Harn.				
4 pM. Eiw.	180			
2430 ccm mit 4 " "	180	5,64	1,73	11.5. $\overset{+}{U}$ wird gut ausgeschied. 14.5. Cl (der ClNa)) etwas verzögert ausgeschieden.
31.5. Nur Spur Eiweiss im Harn.	105			
	6. 6. 85			

Nr.	Name	Alter	Im Felde erkrankt	Verlauf	Oedeme
10	A. L.	19 J.	+	Am 17. 5. 1916 erkrankt; ins Spital aufgenommen 23. 5. 1916. 7. 11. Wesentlich gebessert entlassen.	Leichte Oedeme der Unterschenkel. 19. 8. Oedeme geschwunden.
11	H. W.	40 J.	0	Mitte April an Schwellung der Unterschenkel erkrankt; ins Spital aufgenommen 29. 5. 1916. Am 7. 11. wesentlich gebessert wegtransferiert.	Keine Oedeme . . . .
12	K. K.	19 J.	+	Anfangs Juni 1916 erkrankt; ins Spital aufgenommen 27. 6. 1916. 18. 9. Wesentlich gebessert entlassen.	Gesichtsödem . . . . 23. 7. Oedemfrei.
13	Cn.	32 J.	+	Im Januar 1916 erkrankt; ins Spital aufgenommen 29. 6. 1916. 25. 10. Gebessert entlassen.	Allgem. Hautödem, Hydrops-Aszites. 9. 7. Oedem im Schwinden. 28. 7. Oedemfrei. 11. 9. . . . . 2. 10. . . . .
14	A. Tl.	43 J.	+	Anfangs Mai 1916 erkrankt; ins Spital aufgenommen 12. 7. 1916. Wesentlich gebessert (nach 6 Monat.) am 26. 4. 1917 entlassen.	Mässiger Hydrops, Hydrothorax: Hydrops-Aszites. 19. 8. Noch immer Hydrops-Aszites. 5. 9. Noch immer Hydrops-Aszites. 11. 11. Hydrothorax, Hydrops-Aszites geschwunden. Dezember: . . . .



Harn	Blutdruck in mm Hg	Alveoläre CO_2-Spannung in pCt.	Ammoniakzahl in pCt.	Funktionsprüfung; Bemerkungen
	140-150			25. 5. Chlor der ClNa wird sehr schlecht ausgeschied. 30. 5. Kreatinin schlecht ausgeschieden. 25. 7. Urea verzögert ausschieden.
27. 5. 940 ccm 4 pM. Eiw.		4,66		
	8. 6. 110	8. 6. 4.32		
12. 6. 1300 „ 5 „ „				
29. 7. 2400 „ 1/3 „ „	100			
2100 „ 1/8 „ „	105	5,58	4,0	
Reichlich 2 pM. Eiw.	110			31. 5. Urea wird etwas (wenig) verzögert ausgeschieden. 2. 6. Chlor und (5. 6.) Kreatinin werden stark verzögert ausgeschieden.
2. 6. 1710 „		4.82		
8. 6. 2 pM. Eiw.	110	4,42	4,4	
12. 7. 1500 „ 1/2 „ „				
7. 11. Spur Trübung.				
700 ccm 2 pM. Eiw.	130	4,75	2,61	30. 6. Chlor der ClNa, 5. 7. Urea, Kreatinin werden verzögt. ausgeschied.
		30. 6. 4,97		
		11. 7. 5,28		
12. 7. 1300 „ 2 3/4 pM. Eiw.				
18. 8. 1480 „ 1 „ „				
	19. 8. 100	5,71	3,09	
9. 9. 1800 „ 3/4 „ „				
Reichlich. 6 1/2 pM. Eiw.	190			7. 7. $\overset{+}{U}$ verzögert, 10. 7. ClNa sehr schlecht, 12. 7. Kreatinin verzög. ausgeschieden
		4. 7. 5,78		
1170 „	140	5,75		
1700 „ 2 1/2 pM. Eiw.	125/100			
Etwa 1500 „ 2—3 „ „				
900 „ 5 1/2 pM. Eiw.	155			Chlor, Urea und Kreatinin werden schlecht ausgeschieden (z. Zt. der Oedeme).
1480 „ 4 „ „	150	5,18	4,53	
1500 „ 1 3/4 „ „				
Reichlich Spur Eiw.	115			

Nr.	Name	Alter	Im Felde erkrankt	Verlauf	Oedeme
15	Wr.	39 J.	0	Mitte August 1916 erkrankt; ins Spital aufgenommen 18. 8. 1916. 22. 11. Wesentlich gebessert entlassen.	Allgemeines Oedem; Hydrops-Aszites. 20. 8. Allg. Oedem; Hydrops-Aszites. 26. 8. Oedeme im Rückgange. 15. 9. Oedemfrei.
16	J. W.	31 J.	+	9. 7. erkrankt; ins Spital aufgenommen 25. 7. 1916. Am 17. 1. 1917 etwas gebessert entlassen.	Allgem. Hautödem; Hydrops-Aszites. 19. 8. Oedeme im Schwinden. 11. 9. Wieder Zunahme der Oedeme. 25. 9. Unter Heissluftbädern langsam. Rückgang der Oedeme.
17	Hk.	49 J.	+	Mitte Dezember 1916 erkrankt; aufgenommen ins Spital 20. 12. 1916. 12. 1. 1917. Wesentlich gebessert entlassen.	Allgemeine Hautödeme, Dyspnoe. 23. 12. Oedeme im Rückgange. 25. 12. Oedeme fast geschwunden. Keine Oedeme.

B. Nephro-

18	Ca.	47 J.	—	Im Anschluss an eine Halsentzündung im Jahre 1904 Eiweiss im Harne und Oedeme; Blässe. 8. 10. 1915.	Oedeme der Unterschenkel.
19	N.	55 J.	—	Seit Ende Septemb. 1915 zunehmende Oedeme. 7. 11. 1915 12.—14. 11. (Mittel) 15.—17. 11. (Mittel) 20. 11.	Allgemeines Hautödem. Hochgradiger Hydrops-Aszites. . . . .

Harn	Blutdruck in mm Hg	Alveoläre CO_2-Spannung in pCt.	Ammoniakzahl in pCt.	Funktionsprüfung; Bemerkungen
650 ccm 12 pM. Eiw.	170	5,40		
		21.8. 5,20	4,09	25.8. Kreatinin wird ganz atypisch ausgeschieden.
$2^3/_4$ „ „	125/75			
5.10. Spur Eiw.				
				26.10. NaCl schlecht, 15.11. Wasser verzögert } ausgeschieden
8 pM. Eiw.	130			31.7. Kreatininausscheidg. sehr verzögert.
10. 8. 1200 „ 10 „ „				
1380 „ 5 „ „	140	4,8	1,7	
2010 „ 9,5 „ „	155	5,33	3,48	
900 „		5,58		
17. 1. 3 „ „				
1460 „ $4^1/_2$ pM. Eiw.	190	3,52!	4,71	—
	21.12. 170	21.12. 4,83	3,58	
22.12. 1400 „ 4 „ „	150/90			
		23.12. 5,08		
3400 „ $2^1/_2$ „ „	155	5,57	3,23	
$^1/_4$ „ „	145			

pathien.

Harn	Blutdruck in mm Hg	Alveoläre CO_2-Spannung in pCt.	Ammoniakzahl in pCt.	Funktionsprüfung; Bemerkungen
1100 ccm 15 pM. Eiw.	150	4,91	1,54	—
		19.10. 4,51		
		22.10. 4,58		
Gering. 30 pM. Eiw.	115-120/70			Cl-Ausscheidung.
590 „ $17^1/_2$ „ „		5,58	0,51	1,48
700 „ 17,6 „ „		5,30	2,61	2,11 nach HCl-Darreichung.
850 „ 22,5 „ „		5,44		



Was lehren uns die vorliegenden Bestimmungen?

1. Wir wollen uns zunächst mit den Verhältnissen der alveolären Kohlensäurespannung beschäftigen. Die alveoläre Kohlensäurespannung des gesunden Menschen liegt, wie uns fremde und eigene Bestimmungen zeigten, bei rund 6 pCt. Eine solche Konstanz der Kohlensäurespannung allerdings, wie sie viele Autoren annehmen, ist auch bei demselben Individuum nicht vorhanden; so schwankt dieselbe in unseren Bestimmungen[1]) bei H. zwischen 5,72 bis 6,28 pCt., bei B. zwischen 5,91 bis 6,10 pCt. Plesch selbst gibt Zahlen an, die zwischen 6,43 bis 7,54 pCt. schwanken. Immerhin können wir wohl die oben angegebene Zahl von 6 pCt. als jene Zahl betrachten, um die herum die alveoläre Kohlensäurespannung bei gesunden Menschen bis 7,5 pCt. nach aufwärts, nur wenig nach unten abweicht. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte aus die von uns angegebenen Werte der alveolären Kohlensäurespannung bei unseren Nierenkranken, so sehen wir, dass, einen einzigen Fall (Nr. 2) ausgenommen, bei welchem die Krankheitserscheinungen ausserordentlich gering waren und rasch vorübergingen, die Kohlensäurespannung in allen Fällen unter dem oben angegebenen Mittelwert lag. In 7 der 19 untersuchten Fälle lag sie oberhalb 5 pCt., in den übrigen 12 Fällen fanden wir die Kohlensäurespannung wesentlich vermindert und schwankte sie zwischen 4 und 5 pCt. Von diesen 12 Fällen fanden wir in dem einen Falle (Nr. 17) bei starker Dyspnoe den geringsten von uns beobachteten Wert von nur 3,5 pCt. Von den anderen 11 Fällen war die Kohlensäurespannung in 4 Fällen (Nr. 1, 5, 11 und 18) ständig unter 5 pCt. In den restlichen 7 Fällen lag sie ebenfalls unter 5 pCt., erhob sich aber im Verlauf der Beobachtung über 5 pCt. und erreichte in einzelnen Fällen bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinbefindens normale Höhe.

In den beiden Nierenerkrankungen chronischen Verlaufes konstatierten wir die gleichen Verhältnisse. Sie differieren insofern, als im Fall 18 die alveoläre Kohlensäurespannung stark vermindert ist und ständig unter 5 pCt. liegt, im Fall 19 dagegen, der einen überraschend guten Verlauf zeigt, ständig unter 6 pCt., aber über 5 pCt. liegt.

Als Ergebnis unserer Bestimmungen können wir nur den Satz bestätigen, den wir anlässlich der vorläufigen Mitteilung unserer Versuche aussprachen, dass die Kohlensäurespannung des Blutes des rechten Herzens bei Nierenkrankheiten, gleichgültig ob akute oder chronische Formen vorliegen, häufig pathologisch erniedrigt ist; diese Erniedrigung ist in dyspnöischen (urämischen) Zuständen ausserordentlich weitgehend.

2. Was die Ammoniakausscheidung durch den Harn (die Ammoniakzahl) betrifft, wissen wir, dass die Ammoniakausscheidung des gesunden Menschen von der Beschaffenheit der Nahrung wesentlich beeinflusst wird. Gesunde erwachsene Menschen, die eine gemischte Kost zu sich nehmen, zeigen eine Ammoniakausscheidung von 4—6 pCt., wie dies auch in unseren beiden Fällen[1]) zu beobachten ist: Herr H. zeigt eine durchschnittliche Ammoniakausscheidung von 4,5 pCt., Herr B. eine solche von 5,65 pCt.

1) A. Begun, R. Herrmann und E. Münzer, S. 82, Nr. 4.



In dieser Beziehung lehrt unsere Uebersichtstabelle, dass die Verhältnisse bei Nierenkrankheiten nicht eine so gleichsinnig gerichtete Veränderung zeigen, als die Kohlensäurespannung. In 8 Fällen ist die Ammoniakausscheidung normal, zeigt allerdings auch hier nur in einem einzigen Fall die Höhe von 6 pCt. und schwankt in den übrigen 7 Fällen zwischen 3—4 pCt. Dagegen ist die Ammoniakzahl in den übrigen 10 Fällen sehr niedrig; sie liegt an der unteren bzw. unter der unteren Grenze des gewöhnlich Beobachteten. Die beiden chronischen Nierenerkrankungen zeigen ausgesprochene Verminderung der Ammoniakausscheidung.

Während wir also bei jener Krankheit, die das Musterbeispiel einer pathologischen Säuerung darstellt, beim Diabetes mellitus, im Stadium ernsterer Säurung vermehrte Ammoniakausscheidung und verminderte alveoläre CO_2-Spannung finden, konstatieren wir hier Verminderung der alveolären CO_2-Spannung bei gleichzeitig verminderter Ammoniakausscheidung.

Aehnliche Verhältnisse hat in der letzten Zeit auch die physiologische Forschung gefunden — bei der Höhenklima-Azidose. Hasselbalch[1]) machte anlässlich seiner Höhenklimaforschungen die Beobachtung einer „Herabsetzung der Ammoniakproduktion bei Sauerstoffarmut der Atmosphäre“ . . . „Höchstwahrscheinlich ist die Höhenklima-‚Azidose‘ u. a. durch diese Unterproduktion der endogenen Base, des Ammoniaks, bedingt.“ „Die ‚relative Azidose‘ des Höhenklimas ist mit grosser Wahrscheinlichkeit durch diese Minderproduktion von Ammoniak zu erklären“[2]).

Unabhängig von Hasselbalch und etwas früher als er hatten wir bei unseren Untersuchungen an Nierenkranken die Störung der Ammoniakproduktion festgestellt und die Frage aufgeworfen, ob hierin gleichzeitig die Ursache der verminderten alveolären CO_2-Spannung gelegen ist. Hasselbalch bezeichnet einen solchen Zusammenhang bei der Höhenklima-Azidose als wahrscheinlich. Wir selbst waren zurückhaltender; wir wollten, ehe wir eine solche Ansicht aussprachen, uns auf ausgedehntere Beobachtungen stützen und die Ergebnisse weiterer Untersuchungen abwarten. Wir dachten vor allem an die Entscheidung durch aërotonometrische Versuche. Bisher waren wir nicht in der Lage, diese durchzuführen. Da aber schon die Experimente mit Salzsäuredarreichung ganz eindeutige Resultate ergaben, halten wir uns berechtigt, die Ergebnisse unserer Studien bereits jetzt vorzulegen und unsere Ansicht bestimmter zu äussern.

3. Wie verhält sich die alveoläre CO_2-Spannung und die NH_3-Ausscheidung Nierenkranker bei Zufuhr von Salzsäure?

Der gesunde Mensch neutralisiert per os zugeführte anorganische Säuren zum grösseren Teil durch Ammoniak, die Ammoniakausscheidung durch den Harn steigt, die alveoläre CO_2-Spannung bleibt nahezu unbeeinflusst. So lehrten uns eigene Untersuchungen (l. c.): Unter der Zufuhr von Salzsäure stieg die Ammoniakzahl bei H. von 4,5 pCt. auf

1) K. A. Hasselbalch und J. Lindhard, Zur experimentellen Physiologie des Höhenklimas. IV. Bioch. Zeitschr. 1916. Bd. 74. H. 1.

2) K. A. Hasselbalch, Zur experimentellen Physiologie des Höhenklimas. V. Bioch. Zeitschr. 1916. Bd. 74. S. 48.



7,89 pCt. (im Mittel), bei B. von 5,65 pCt. auf 9,58 pCt. und betrug an einem einzelnen Tage sogar 11,3 pCt.

Die Kohlensäurespannung dagegen wurde durch die Salzsäurezufuhr nahezu gar nicht beeinflusst. Sie betrug vor der Salzsäuredarreichung (im Durchschnitt bei H. 6,08 pCt., bei B. 6 pCt. und während bzw. nach der Salzsäurezufuhr (im Durchschnitt) bei ersterem 5,99 pCt., bei letzterem 5,98 pCt., zeigte also fast identische Werte (mit Neigung zur Senkung).

Welchen Einfluss hat nun die Salzsäurezufuhr bei Nierenkranken gehabt? Wir haben bei drei unserer Nephritiskranken, und zwar im Fall Nr. 1, Nr. 2 und im Fall Nr. 6, sowie bei dem Kranken N. (Fall 19), der Nephropathia degenerativa kryptogenetica, Salzsäure in grossen Mengen innerlich gereicht.

Im Fall 1 haben wir zwei Perioden zu unterscheiden:

1. Darreichung der Salzsäure bei Milchnahrung in der Zeit vom 20. bis zum 22. 9.; wir sehen während dieser Zeit die Kohlensäurespannung von durchschnittlich 4,82 pCt. auf 4,55 pCt. zurückgehen. In einer späteren Zeit haben wir den Einfluss der Fleischzufuhr bzw. der gemischten Kost studiert. Wir sehen, dass die Kohlensäurespannung in der Zeit der fleischfreien Nahrung 5,09 pCt., in der Zeit der Fleischkost 4,82 pCt. beträgt.

2. Als wir nun neuerdings Salzsäure nehmen liessen, zeigte die Kohlensäurespannung einen weiteren Abfall und beträgt in dieser Periode (vom 3. 10. bis zum 7. 10.) durchschnittlich 4,76 pCt., um sich nachher wiederum deutlich auf fast 5 pCt. zu erheben.

Im Fall 2 sinkt die Kohlensäurespannung von 6,03 pCt. in der Vorperiode auf 5,88 pCt. zur Zeit der Salzsäuredarreichung.

Im Fall 6 schliesslich blieb die Kohlensäurespannung durch die Salzsäuredarreichung anscheinend vollkommen unbeeinflusst, doch wurde hier die Salzsäure nur einen Tag gereicht und die Bestimmung selbst nur an einem Tag durchgeführt. Allerdings sehen wir an der Chlorausscheidung, dass innerhalb dieser 24 Stunden das Chlor der Salzsäure fast vollkommen zur Ausscheidung gelangte, es hätte also während dieser Zeit auch schon die Einwirkung auf die Kohlensäurespannung zum Ausdruck kommen sollen bzw. kommen können.

Im Fall N. (Nr. 19) endlich haben wir die Salzsäure durch 3 Tage nehmen lassen, vom 15. 11. bis zum 17. 11. 1915. Die Kohlensäurespannung, die in der Vorperiode durchschnittlich 5,88 pCt. betrug, sank während der Salzsäuredarreichung auf 5,30 pCt., um sich nachher wieder langsam zu erheben.

Zusammenfassend können wir also sagen: Während Salzsäurezufuhr beim gesunden Menschen ohne jede nennenswerte Beeinflussung der alveolären Kohlensäurespannung verläuft, gibt sie sich bei Nierenkranken deutlich durch eine Beeinflussung der Kohlensäurespannung im Sinne einer Verminderung derselben zu erkennen.

Wie aber Nierenkranke per os zugeführte Salzsäure neutralisieren und zur Ausscheidung bringen, d. h. wie sich die Verhältnisse der Ammoniakausscheidung Nierenkranker bei Salzsäuredarreichung gestalten, das wird besser als durch lange Ausführungen durch eine Betrachtung nachfolgender Tabelle klar werden.



Fall (Nr. der Uebersichtstabelle)	Tägliche NH_3-Ausscheidung vor HCl-Darreichung in g	Salzsäurezufuhr in ccm = g	würde zur Neutralisation beanspruchen: NH_3 in g	Von der zugeführten Salzsäure erscheint im Harn	Sie würde zur Neutralisation beanspruchen: NH_3 in g	Im Harn gefundene Totalausscheidung von NH_3	davon ab	bleibt auf Salzsäure entfallendes NH_3	Von der HCl erscheint durch NH_3 neutralisiert
Gesunde: a) H. B.[1])	0,92	85 10,2 (in 3 Tagen)	4,75	alles	(4,75)	4,79 [bzw. 5,14 [3]) (in 3 Tagen)	— (3 × 0,92) — (3 × 0,92)	= 2,03 = 2,38	42,7 pCt. 50,1 pCt.]
Gesunde: b) H. H.[1])[2])	0,76	195 13,4 (in 10 Tagen)	10,8	alles	(10,8)	14,19 [bzw. 14,83 (in 10 Tagen)	— (10 × 0,76) — (10 × 0,76)	= 6,59 = 7,23	61,0 pCt. 66,9 pCt.]
c) (Nr. 1) . . .	1. Periode 0,18	57 6,84 (in 3 Tagen)	3,18	unvollkommen 3,66 (in 4 Tagen)	(1,6)	0,86 (in 4 Tagen)	— (4 × 0,18)	= 0,14	8,6 pCt.
	2. Periode 0,25	90 10,8 (in 4 Tagen)	5,03	alles normalzeitig	(5,03)	1,52 (in 4 Tagen)	— (4 × 0,25)	= 0,52	10,3 pCt.
d) (Nr. 2) . . .	0,21	85 10,2 (in 4 Tagen)	4,75	alles — doch stark verzögert (in 6 Tagen)	(4,75)	1,97 (in 6 Tagen)	— (6 × 0,21)	= 0,71	14,9 pCt.
c) (Nr. 6) . . .	0,16	20 2,4 (an 1 Tage)	1,11	alles normalzeitig	(1,11)	0,16 (an 1 Tage)	— 0,16	= 0	0 (nur einen Tag beobachtet)
f) (Nr. 19) . . .	0,12	40 4,8 (in 3 Tagen)	2,23	unvollkommen 3,37 (in 6 Tagen)	(1,56)	1,29 (in 6 Tagen)	— (6 × 0,12)	= 0,57	36,5 pCt.

1) Begun, Herrmann und Münzer, Ueber Azidosis und deren Regulation im menschlichen Körper. Bioch. Zeitschr. 1915. S. 255. — 2) Harn vom 5. 3. verloren gegangen, daher Mittelwerte vom 4. und 6. 3. eingesetzt. — 3) Da die HCl-Lösung mitunter während des ganzen Tages genommen wurde, kommt in manchen Fällen die Ausscheidung und Wirkung der Salzsäure — auch bei Gesunden — am ersten Tage nur in geringem Ausmaasse zur Geltung, während andererseits der dem letzten Darreichungstage folgende für die totale Ausscheidung und ihre Folgen maassgebend ist.

Die Tabelle spricht eine eindringliche Sprache.

Wenn wir Fall a) und d) vergleichen, zwei Menschen, die die gleiche Salzsäuremenge zu sich genommen haben und die gleiche Gesamtstickstoffausscheidung zeigten, die beide das Chlor vollkommen, wenn auch im letztgenannten Falle stark verzögert, zur Ausscheidung brachten, dann sehen wir, dass a) mit einer durch HCl veranlassten Mehrausscheidung von **2,03** bzw. 2,38 g NH_3 antwortete, d. h. 42,7, richtiger **50,1** pCt. (wahrscheinlich noch etwas mehr) der HCl durch Ammoniak neutralisierte, d) demgegenüber in 6 Tagen! eine Mehrausscheidung von nur **0,71** g aufzuweisen hat, d. h. nur **14,9** pCt. der Salzsäure durch Ammoniak abzusättigen vermochte!

Aehnlich die anderen Fälle. —

Das sind so augenfällige und gewaltige Unterschiede, dass der Schluss, den wir bereits aus der auffallend geringen NH_3-Ausscheidung vor HCl-Darreichung betreffs der verminderten NH_3-Produktion Nierenkranker zogen, voll gesichert erscheint.

Zusammenfassend können wir also sagen:

1. Nierenkranke zeigen eine Herabsetzung des Vermögens, Ammoniak zu produzieren bzw. abzuspalten, d. h. es besteht eine relative Azidose infolge dieses Basenmangels, so dass „zur Neutralisation der im Stoffwechsel entstehenden sauren Produkte von vornherein jene so lebenswichtigen Körper herangezogen werden, die sonst die in den Geweben entstehende CO_2 binden und abtransportieren. Es kommt also zu einer Verarmung dieser CO_2-bindenden Körper im Blut, die CO_2-Aufnahme aus den Geweben sinkt, es sinkt der CO_2-Gehalt des Blutes und damit schliesslich auch die alveoläre CO_2-Spannung mehr und mehr, bis es zu den Erscheinungen der Säurevergiftung kommt" (Med. Klinik. 1916. Nr. 7).

2. Dieser Ammoniakmangel macht es verständlich, dass Salzsäuredarreichung bei diesen Nierenkranken durch weiteren Verlust von fixen Alkalien zu einer weiteren deutlich nachweisbaren Störung der Kohlensäureausfuhr aus den Geweben und damit zu einer Senkung der alveolären CO_2-Spannung führt.

3. Die Verminderung der alveolären Kohlensäurespannung Nierenkranker ist nicht bedingt durch eine Azidose im Sinne von Porges, Straub und Schlayer, die die verminderte alveoläre Kohlensäurespannung als Zeichen einer Säuerung durch abnorme Säurebildung ansehen. —

Schon früher ist in der Kinderheilkunde von einer „relativen Azidose" gesprochen worden. Czerny und seine Schüler Steinitz und Keller[1]) fanden eine ausser-

---

1) Czerny und Keller, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. V. Mitteil.: Säurebildung. Jahrb. f. Kinderheilk. 1897. Bd. 45. S. 274. — Steinitz, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. I. Mitteil.: Alkalistoffwechsel. Monatsschr f. Kinderheilk. 1902. Bd. 1. S. 225. — Keller, Dasselbe. III. Mitteil.: Fettumsatz und Azidose. Ebendas. 1902. Bd. I. S. 234.



ordentliche Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Harn von Säuglingen, die chronische Ernährungsstörungen aufweisen. Im Anschluss an Münzer's Studien schloss Czerny hieraus auf eine erhöhte Säuerung bzw. Säurebildung im Körper dieser kranken Säuglinge. Da aber solche Säuren nicht nachgewiesen werden konnten, kamen die genannten Autoren zu der Anschauung, dass bei den Ernährungsstörungen der Kinder eine „relative Azidose" vorliege, indem im Darm abnorm reichlich entstehende Fettsäuren durch fixe Alkalien neutralisiert würden; dadurch käme es zu einer Verarmung an diesen Alkalien und zu einer übermässigen Produktion von Ammoniak behufs Neutralisation der sonstigen, übrigens normalmässig gebildeten sauren Stoffwechselprodukte. Hier wird also eine abnorm reichliche Ammoniakproduktion konstatiert und gedeutet als Ersatz der durch den Darm vermehrt ausgeschiedenen fixen Alkalien. Tatsächlich ist hier überhaupt keine, auch keine relative Azidose vorhanden und handelt es sich zunächst nur um eine andere Verteilung der zur Neutralisation der sauren Stoffwechselprodukte herangezogenen alkalischen Valenzen.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass es bei diesen Kindern nicht zur verminderten Kohlensäureaufnahme aus den Geweben und zur verminderten CO_2-Spannung kommen muss. In jüngster Zeit allerdings glaubt Ylppö[1]) beim Säugling azidotischen Zustand nachgewiesen zu haben:

„1. Im Neugeborenenalter, d. h. bei der Geburt und in den ersten darauffolgenden Tagen . . .; aus diesem Grunde wird von einer azidotischen Konstitution des Neugeborenen gesprochen.

2. Während des Hungers.

3. Bei der Intoxikation . . ."

Als Indikator für Azidose aber dient Ylppö die „CO_2-Regulationsbreite".

Ohne hier auf die Untersuchungen Ylppö's näher einzugehen, müssen wir jedenfalls darauf hinweisen, dass Hasselbalch den Schlüssen des genannten Autors bezüglich der Neugeborenenazidose entschieden widerspricht und sich dahin äussert, „dass Ylppö keine ‚azidotische Konstitution' des Neugeborenen nachgewiesen, sondern in mühevoller Arbeit die altbekannte Tatsache demonstriert hat, dass der neugeborene Säugling ein sehr hämoglobinreiches Blut besitzt"[2]).

Jedenfalls unterscheiden sich die Verhältnisse bei den Kindern wesentlich von den von uns häufig bei Nierenkranken, von Hasselbalch bei Aufenthalt Gesunder im Höhenklima nachgewiesenen Veränderungen, die hauptsächlich gekennzeichnet sind durch die verminderte Fähigkeit, Ammoniak zu produzieren. Dies bedeutet eine Verminderung der vorhandenen Alkalireserve, einen Basenmangel und daher im Verhältnis der sauren und alkalischen Valenzen eine relative Azidose, eine Azidose durch Basenmangel.

Der Azidose durch Säureüberschuss, deren Paradigma im Diabetes mellitus gegeben ist, stellen wir für gewisse Fälle von Erkrankungen der Nieren das Krankheitsbild der relativen Azidose durch Basenmangel entgegen.

1) Ylppö, Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsazidosis in ihren Beziehungen zu einander . . . Berlin 1916, Julius Springer.

2) K. A. Hasselbalch, Ueber die wahre Natur der „azidotischen Konstitution" der Neugeborenen. Bioch. Zeitschr. 1917. Bd. 80. S. 251.



II. Teil.

a) Beiträge zur Nomenklatur und Systematik der Nierenleiden.
b) Bemerkungen zur funktionellen Nierendiagnostik.

In der vorangehenden Arbeit haben wir zeigen können, dass sowohl bei den akut-entzündlichen, als auch bei den chronisch-degenerativen Nierenerkrankungen häufig die Fähigkeit zur Ammoniakbildung herabgesetzt erscheint und damit die Alkalireserve des Organismus vermindert ist, so dass es zu Erscheinungen des Basenmangels, der relativen Azidose, kommen kann.

Diese Feststellungen lassen es angezeigt erscheinen, auch unsere Ansicht bezüglich der Pathogenese der sonstigen Erscheinungen, die Nierenkranke bieten, einer Revision zu unterziehen. Bevor wir hierzu übergehen, wird es mit Rücksicht auf die ausserordentliche Unsicherheit, die heute in der Namensbezeichnung der Nierenleiden vorhanden ist, nötig sein, eine diesbezügliche Orientierung zu versuchen.

Die Unsicherheit in der Nomenklatur der Nierenleiden ist verschuldet durch den alten Streit über den Entzündungsbegriff, der besonders in der Frage, ob parenchymatöse Veränderungen des Nierengewebes als entzündliche oder einfache degenerative Erscheinungen aufzufassen sind, zum Ausdrucke kommt. Wenn wir nun die in den Arbeiten der pathoogischen Anatomen (Jores, Aschoff, Löhlein usw.) und Kliniker (Müller) gegebenen Anregungen prüfen, werden wir erkennen, dass der Fortschritt in der Namensbezeichnung darin zu suchen ist, dass unsere Begriffe klarer umschrieben und umgrenzt erscheinen.

Bartels[1]) unterscheidet unter diffusen Erkrankungen der Nieren, abgesehen von Hyperämie und Ischämie der Nieren, die parenchymatösen Entzündungen von den interstitiellen Erkrankungen, den Nierensklerosen, und die amyloide Erkrankung der Nieren. In neuerer Zeit trennte man von den parenchymatösen Nierenentzündungen, die das Epithel betreffen, die die Gefässe „den Glomerulus" betreffenden vaskulären Affektionen ab, neben denen schliesslich die zirrhotischen Prozesse besondere Beachtung fanden. Weitere Vorschläge zur Nomenklatur und Begriffsbestimmung der Nierenleiden gingen sowohl von klinischer als auch von pathologisch-anatomischer Seite aus. Unter den Klinikern war es Müller[2]), der darauf hinwies, dass die parenchymatösen Nierenaffektionen hauptsächlich degenerative Veränderungen der Epithelien, vor allem der Tubuli aufweisen, für die aber die entzündliche Natur strittig sei. Für diese Nierenleiden, besonders soferne deren Entstehung auf eine vom Blute aus auf die Nieren wirkende Schädlichkeit zurückzuführen ist, schlug er die Bezeichnung „Nephrose" vor.

1) C. Bartels, Die allgemeine Symptomatologie der Nierenkrankheiten und die diffusen Erkrankungen der Nieren. Ziemssen's Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. Leipzig 1875. Bd. 9.

2) F. Müller, a) Ueber Morbus Brightii. Sitzung d. deutschen pathol. Ges. Meran 1905. b) Besprechung und Begriffsbestimmung .... Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. Berlin 1917. A. Hirschwald.



Weit einschneidender sind die Vorschläge der pathologischen Anatomen.

Aschoff[1]) trennt „zwei ganz verschiedenartige Störungen von vornherein, je nachdem das biologische System mit der krankheitserregenden äusseren Ursache eine einseitige oder eine wechselseitige Reaktion aufweist". „Die erste grosse Gruppe bezeichnen wir als die nichtentzündlichen, die letzte als die entzündlichen Krankheitsprozesse" (l. c. Seite 5). Die „von einer Veränderung der Anpassungsfähigkeit begleiteten leidenden Zustände" werden unter dem Ausdrucke des „Pathos" zusammengefasst und den Störungen selbst mit ihren reaktiven Folgen, dem „Nosos", gegenübergestellt. Nichtentzündliche Störungen eines biologischen Systems können auf dreierlei Weise bedingt sein: durch Störung des Formwechsels, des Stoffwechsels, des Kraftwechsels und darnach unterscheidet Aschoff 3 Hauptgruppen von „Nephropathien" von Nierenleiden, und zwar „solche auf dem Boden der Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, solche auf dem Boden der Stoffwechselstörungen und solche auf dem Boden der Zirkulationsstörungen", wozu noch die auf dem Boden der Entzündung entstehenden Nephropathien kommen.

Jores[2]) fasst zunächst den endgültigen funktionell und anatomisch besonderen Zustand eines erkrankten Organes ins Auge, den er mit Kretz als „Umbau = Metallaxie" (von *μεταλασσω* = umändern) bezeichnet, der durch „Kombination von Atrophien und Degenerationen des Parenchyms mit entzündlichen Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes und mit Hypertrophien und kompensatorischen Hyperplasien" einhergeht und die „krankhafte Veränderung" charakterisiert. Die „Metallaxien" sind dabei auch charakterisiert durch bestimmte funktionelle Störungen der Organe und Organsysteme, „die den einzelnen zur Metallaxie führenden Vorgängen und auch mehreren von ihnen nicht zukommen".

So bringt dieser Begriff pathologische Anatomie und pathologische Physiologie im engere Beziehungen und dient dadurch dem „gegenseitigen Verständnis von pathologischer Anatomie und Klinik" (l. c. Seite 35).

Bezüglich der Nomenklatur weist Jores darauf hin, dass die Endung „osis" bereits für „voll von etwas sein" beansprucht wird und schlägt daher vor, regressive Vorgänge durch die Endung „esis" zu kennzeichnen, also „Lipese" für fettige Degeneration, „Albuminese" für Störung des Eiweissstoffwechsels der Zellen usw. (l. c. Seite 36). Für die Kombinationen von Entzündung und Degeneration kämen entsprechende Wortbildungen in Betracht, wie „Nephritese" bzw. „Nephresitis", je nachdem mehr die Entzündung oder die Degeneration vorherrscht.

Die Nephrozirrhosen aber, die Metallaxien sind, teilt Jores in 4 Gruppen:

1. N. inflammatoria = sekundäre Schrumpfniere,
2. N. amyloidea = Amyloidschrumpfniere,

1) Aschoff, Ueber die Benennung der chronischen Nierenleiden. Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. Berlin 1917. A. Hirschwald.

2) L. Jores, Ueber den pathologischen Umbau von Organen (Metallaxie). Virchow's Arch. f. pathol. Anat. 1916. Bd. 221. S. 14.



3. N. arteriosclerotica diffusa = Kombinationsform Volhard's,
4. N. arteriosclerotica disseminata = reine arteriosklerotische Nierenerkrankung, rote Granularniere.

Jores schlägt an dieser Stelle, ebenso wie Volhard vor, den Ausdruck „Schrumpfniere" ganz fallen zu lassen, ... da es für die Beurteilung der Nierenkrankheiten unwesentlich ist, ob das Organ verkleinert ist" (l. c. Seite 37, unter der Zeile). Wir begegnen uns da auf dem gleichen Boden. Auch Münzer[1]) hat, schon vor Volhard, einen gleichen Vorschlag gemacht, allerdings nicht aus dem von Jores angegebenen Grunde, sondern aus dem viel wesentlicheren, dass die Bezeichnung „Schrumpfniere" aus falschen Vorstellungen geschöpft ist; wir kommen darauf noch zurück.

Jores, der in seinen Ausführungen von der Arbeit Fahr's und Volhard's[2]) bzw. von einer Kritik der „Kombinationsform" Volhard's ausging, kommt nach seinen und seines Schülers Paffrath's Untersuchungen zu einer Ablehnung des Volhard'schen Standpunktes. Die bei der „Kombinationsform" Fahr-Volhard's beschriebene Abstossung der Glomerulusepithelien fasst Jores als eine Degenerationserscheinung, nicht aber als entzündliche Erscheinung auf und findet, dass die beiden von den genannten Autoren aufgestellten Formen der reinen arteriosklerotischen Schrumpfniere und der Kombinationsform sich nur dadurch unterscheiden, „dass in dem einen Falle eine herdweise Erkrankung der Glomeruli uud damit ein herdweiser Untergang von Nierenparenchym vorliegt (reine arteriosklerotische Nierenerkrankung Fahr's, rote Granularniere), in dem anderen Falle eine diffuse Erkrankung der Glomeruli und ein diffuser Untergang von Parenchym (sog. Kombinationsform)" (l. c. Seite 19).

Aus dieser anatomischen Verschiedenheit leitet Jores die Verschiedenheit der Krankheitserscheinungen ab. Während Volhard glaubt, dass der roten Granularniere nur die schweren Herzerscheinungen zukommen, der Kombinationsform aber ausserdem „die schweren Nierensymptome der sekundären Schrumpfniere" (27. Kongress f. innere Med., 1910), weist Jores, wie gleich hier betont sei, wie wir glauben, mit Recht darauf hin, dass diese Verschiedenheit der Erscheinungen durch die diffuse Erkrankung der Glomeruli im letztgenannten Falle genügend erklärt sei.

Die Ansichten von Jores werden durch die Beobachtung Löhlein's[3]) gestützt, nach denen schwerste Nierenerkrankungen bei akuten Glomerulonephritiden stets das Zeichen wären diffuser Erkrankung der Glomeruli.

---

1) Münzer, a) Ueber Blutdruckmessung ..... Zeitschr. f. exper. Pharmakol. u. Ther. 1917. Bd. 4. S. 157. — b) Klinisches und Theoretisches zur Lehre vom „Pulsus alternans ...". Zentralbl. f. Herzkrankh. 1913. Nr. 5. S. 252. — c) Münzer und Selig, Vaskuläre Hypertonie und Schrumpfniere. Prager med. Wochenschr. 1914. Nr. 21.

2) F. Volhard u. Th. Fahr, Die Brightii'sche Nierenkrankheit. Berlin 1914. Verlag J. Springer.

3) Löhlein, Ueber die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli .... Leipzig 1907.



Fassen wir das Mitgeteilte zusammen, dann kommen wir zu folgender Systematik der Nierenerkrankungen:

I. Die entzündlichen Nierenerkrankungen, die Nephritiden.

II. Die nichtentzündlichen, ohne reaktive Erscheinungen des erkrankten Organes verlaufenden Nierenleiden, die Nephropathien Aschoff's, die Nephrodystrophien Herxheimer's, die wir nach den obenerwähnten Prinzipien einteilen in

a) Nephropathien „auf dem Boden von Entwicklungs- und Gestaltungsstörungen“:
1. N. cystica,
2. N. carcinomatosa,
3. N. hydronephrotica (gehört mitunter zu den Nephrozirrhosen).

b) Nephropathien „auf dem Boden der Stoffwechselstörungen“:
1. N. diabetica,
2. N. amyloidea,
3. N. basedowiana,
4. Nephropathia degenerativa (tubularis), die der Nephrose Müller's, der Nephrese von Jores entspricht.

Sie kann je nach ätiologischen und anatomischen Momenten weiter genauer gekennzeichnet werden.

c) Nephropathien „auf dem Boden der Zirkulationsstörungen“:
1. N. orthostatica,
2. N. cyanotica.

III. Die entzündlichen und nicht entzündlichen Nierenerkrankungen, die zum Gewebsumbau, zur Metallaxie (Jores), hier also zur Nephrometallaxie führen, und die wohl vorzüglich als Nephrozirrhosen angesprochen werden können.

Auch hier können wir nach den von Aschoff eingeführten Richtlinien drei bzw. vier grosse Gruppen unterscheiden und zwar:

a) Nephrozirrhosen „auf dem Boden von Entwicklungs- und Gestaltungsstörungen“:
1. N. hydronephrotica (siehe II, a, 3).

b) Nephrozirrhosen „auf dem Boden von Stoffwechselstörungen“:
1. N. amyloidea,
2. N. urica (?),
3. N. tubularis.

c) Nephrozirrhosen „auf dem Boden von Zirkulationsstörungen“:
1. N. cyanotica (Stauungsschrumpfniere),
2. N. embolica (Embolische Schrumpfniere),
3. Nephropathia atherosclerotica (senile atherosklerotische Schrumpfniere,
4. N. arteriolo-capillaro-sclerotica (diffusa et disseminata).

Die reine genuine Schrumpfniere, und zwar, die benigne, disseminierte, und die maligne, diffuse Form Volhard's bzw. die Nephropathia arteriolosclerotica lenta et progrediens Löhlein's.

Die unter 3 und 4 genannten Formen sind Teilerscheinungen einer allgemeinen Gefässerkrankung, der Athero-arteriolosclerosis (senilis) im Falle 3, der allgemeinen Sclerosis arteriolocapillaris im Falle 4.

d) Nephrozirrhosen „auf dem Boden der Entzündung“:

1. N. inflammatoria, die auf dem Boden einer akuten glomerulären Nephritis entstandene, früher „sekundäre Schrumpfniere“ genannte Nephrozirrhose,
2. N. tuberculosa,
3. N. pyelonephritica.

Von diesen Gesichtspunkten aus handelt es sich in den beiden zuletzt genannten Fällen unserer Tabelle Nr. 18 und 19 (S. 116) um Erkrankungen chronischen Verlaufes, nicht entzündlichen Charakters, um Nephropathien. Wir schliessen uns hier der von Aschoff vorgebrachten Nomenklatur an, die auch von Müller akzeptiert wurde, und bezeichnen den 18. Fall als „Nephropathia degenerativa postanginosa“, wobei wir hervorheben wollen, dass bei diesem Kranken bereits sklerotische Veränderungen in den Blutgefässen anzunehmen sein dürften, worauf der dauernd leicht erhöhte Blutdruck und die reichliche Harnentleerung hindeuten würden (der Fall wäre also bereits unter die Nephrozirrhosen und zwar unter die „Nephrozirrhosis tubularis“ einzureihen). Der letzte 19. Fall ist eine jener sich schleichend entwickelnden Nierenerkrankungen, auf die Strauss und Volhard aufmerksam machten und für die Müller die Bezeichnung „genuine hydropische Nephrose“ in Vorschlag bringt. Wir möchten für solche Fälle die Bezeichnung „Nephropathia degenerativa kryptogenetica“ aus folgenden Gründen für zweckentsprechender halten:

Warum wir statt „Nephrose„ „Nephropathia“ schreiben ist oben auseinandergesetzt. Obwohl sich also die Bezeichnung „Nephrose“ rasch in die klinische Namensbezeichnung eingelebt hat, mag doch an ihrer Stelle „Nephropathia“ gesetzt werden. Was aber die Eigenschaftwörter „genuin“ und „hydropisch“ betrifft, ist folgendes zu beachten:

Die Krankheit entwickelt sich schleichend „kryptogenetisch“, ihre Ursache oder ihre Ursachen kennen wir vorläufig nicht; deswegen erscheint es vorsichtiger, das Wort „genuin“ zu meiden, und an dessen Stelle die Bezeichnung „kryptogenetisch“ zu wählen, wodurch gleichzeitig auf eine noch bestehende Lücke in unserem Wissen hingewiesen wird. Bezüglich des Adjektivums „hydropisch“ aber ist es doch sicher, dass die Krankheit schon da ist, bevor noch der Hydrops vorhanden ist, und noch da ist, auch wenn der Hydrops, wie in unserem Falle, schon längst geschwunden ist. Es geht daher nicht an, dass Eigenschaftswort „hydropisch“ als charakteristisch in der Bezeichnung dieser Krankheitsfälle zu verwenden.

Die übrigen 17 Fälle haben wir unter dem Namen der „Nephritiden“ zusammengefasst und darunter die Bezeichnung „Kriegsnephritis“ beigefügt. Es handelt sich um Nierenerkrankungen akuter entzündlicher Natur, die, wie Marchand und Löhlein nachgewiesen haben, anatomisch in den Glomerulis ihren Ausgang nehmen, so dass mit Recht von



Glomerulonephritiden gesprochen wird. Der Ausdruck „Kriegsnephritis“ ist nur insoferne berechtigt, als diese Erkrankungen bei Soldaten im zweiten Kriegsjahre gehäuft zur Beobachtung kamen, so dass auf eine gleiche infektiöse oder toxische Schädlichkeit als Ursache geschlossen werden könnte.

Und nun drängt sich die Frage auf, ob auch die Klinik eine derartige Differenzierung der Nierenleiden, wie wir sie oben gegeben haben, zulässt, bzw. welche Anhaltspunkte klinische Beobachtung behufs Differenzierung und Beurteilung der verschiedenen Nierenleiden bietet.

Es muss gleich eingangs betont werden, dass es sich hier um ein anatomisch weitgestecktes Gebiet handelt, das erst durch längere klinische Beobachtung ausgefüllt und gesichert werden kann.

Gegenwärtig spielen in der Differentialdiagnostik der Nierenleiden die funktionellen Untersuchungsmethoden, wie sie in Anlehnung an die Arbeiten von Magnus, P. F. Richter und Schlayer ausgebildet wurden, die erste Rolle.

Auf Grund experimenteller Untersuchungen hat Schlayer mit seinen Mitarbeitern [Hedinger, Takayasu und Schmid[1])] festgestellt, dass gewisse Gifte, wie Arsen, Kanthariden, die Glomerulusgefässe der Nieren, gewisse Gifte, wie Chrom, Sublimat, die Epithelien der Nierentubuli schädigen; Uran stehe in der Mitte. In Fortführung dieser Versuche zeigten diese Autoren weiter, dass dieser anatomisch verschieden lokalisierten Erkrankung eine verschiedene Störung der Funktion entspricht. Es wurde festgestellt, dass die vaskulär wirkenden Nierengifte, vor allem die Stickstoffausscheidung, die tubulär wirkenden dagegen die Kochsalzausscheidung stören. Hier hatte man also gewisse Erkenntnisse, funktionelle Prüfungsmethoden, gewonnen, durch deren Uebertragung auf die menschliche Pathologie man zu einer feineren anatomischen Differentialdiagnostik der Nierenerkrankungen gelangen zu können hoffen durfte. Der Kreis der Funktionsprüfungsmethoden wurde erweitert durch Prüfung der Ausscheidung körperfremder Stoffe, wie des Jodkaliums, des Milchzuckers, des Phenolsulfonphthaleins, des Indigkarmins und des Phloridzins.

Schliesslich haben gerade in der letzten Zeit zwei einfache, von Volhard angeregte, Methoden mit Recht besondere Anerkennung erlangt: Die Prüfung des Verdünnungsvermögens und der Konzentrierungsfähigkeit der Nieren.

An diesen Studien beteiligten sich neben den schon genannten eine grosse Reihe anderer Forscher und schliesslich wurden, in vielleicht zu strenger Weise, zwei Formen von Nierenerkrankungen unterschieden:

1. Die glomerulären Nierenerkrankungen, die charakterisiert sein sollen:
   chemisch: durch Störung der Stickstoffausscheidung, bei mehr weniger ungestörter Kochsalzausscheidung;
   klinisch: durch Blutdruckerhöhung und urämische Erscheinungen.

Hier sollen Diuretika wenig wirksam sein.

1) Schlayer, Neuere klinische Anschauungen über Nephritis. 9. Beiheft z. Med. Klinik 1912 (daselbst auch genaue Literaturangaben).





2. Die tubulären Nierenerkrankungen, das Gebiet der Nephrosen Müller's, unserer degenerativen Nephropathien, die chemisch: gekennzeichnet sein sollen durch Störung der Kochsalzausscheidung bei mehr weniger ungestörter Stickstoffausscheiduug;
   klinisch: durch die Oedembereitschaft bei Fehlen von urämischen Erscheinungen und Fehlen der Blutdrucksteigerung.

Hier sollen Diuretika besonders wirksam sein.

Was lehren in dieser Hinsicht unsere Untersuchungen?

Wir haben, wie bereits erwähnt, 17 Glomerulonephriden zu unseren Untersuchungen herangezogen. 3 dieser Fälle kamen bereits im Jahre 1915, die anderen im Jahre 1916 zur Beobachtung. Die Krankheit befiel junge und ältere Soldaten und so finden sich in unseren Beobachtungen ebenso 18 jährige, als 49 Jahre alte Männer.

Der Verlauf war fest durchwegs günstig. In der Zeit von 3 bis 6 Wochen trat bei fast allen Kranken wesentliche Besserung ein, die bei einigen beinahe als Heilung angesprochen werden kann (Fall 3, 8, 9, 10, 11, 14, 15 und 17). In 11 Fällen, und zwar in den Fällen 4, 5, 8 bis 16, haben wir das Verhalten der Nieren dieser Kranken gegenüber Kochsalz, Harnstoff und Kreatinin, in einigen Fällen auch das Verdünnungsvermögen bzw. das Ausscheidungsvermögen gegen Wasser geprüft; in 4 Fällen (Nr. 1, 2, 6 und 19) die Chlorausscheidung bei Salzsäuredarreichung untersucht. Wir fanden bei fast allen Fällen die Ausscheidung aller obengenannten Stoffe gestört; nicht gleichmässig. Das Chlor wurde im allgemeinen viel schlechter ausgeschieden, als der Harnstoff, der häufig nur sehr verzögert, aber doch vollkommen zur Ausscheidung gelangt. Ebenso verhielt sich das Kreatinin. Wir können also die Angaben, nach denen bei den glomerulären Erkrankungen, bzw. bei der Glomerulonephritis die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte besonders gestört sein soll, und darauf die Blutdrucksteigerung und urämischen Erscheinungen bezogen werden, in diesem Umfange nicht bestätigen, da auch das Chlor sehr verzögert ausgeschieden wird, ja besonders bei sehr ödematösen Kranken die Ausscheidung dieses Körpers noch wesentlich schlechter erfolgt, als jene des Harnstoffes.

Die Erklärung für dieses Verhalten ist nicht schwer: ebensowenig nämlich die Erkrankung in dem einen Falle nur den Glomerulus ergreift, in dem anderen Falle nur auf das Epithel des Tubulus beschränkt ist, ebensowenig ist natürlich bei der Funktionsprüfung in dem einen Falle nur die Ausscheidung der Stickstoffbestandteile, in dem anderen nur die des Kochsalzes gestört. Es führt eben, wie Jores auch anatomisch nachwies, die Erkrankung des einen Teiles zu einer Veränderung auch des anderen, abgesehen davon, dass für gewöhnlich von vornherein beide Anteile des Nierengewebes gleichzeitig, wenn auch in verschiedenem Grade erkranken dürften.

Gegen die allzu scharfe anatomische Trennung der beiden erwähnten Gewebsanteile im Krankheitsbilde der Nierenleiden nahmen in letzter



Zeit besonders **Strauss** und **Schlayer** Stellung. **Strauss**[1]) weist darauf hin, dass zwischen Nephrosen und Nephritiden fliessende Uebergänge bestehen und „das genannte Einteilungsprinzip in vielen Fällen nur nach dem Gesichtspunkte: „a fortiori fiat denominatio“ Geltung gewinnen kann“ (l. c. Seite 7). Noch schärfer hat sich in jüngster Zeit Schlayer[2]) ausgesprochen, der „die scharfe Gegenüberstellung der Glomerulonephritis einerseits und der Nephrose andererseits, wie sie Volhard in seinem Buche vertritt, allgemein pathologisch unhaltbar“ nennt.

Von den zur Prüfung verwendeten Körpern scheint uns das von **Neubauer**[3]) empfohlene Kreatinin besonders zweckmässig und würden wir es zur allgemeinen Aufnahme unter die Prüfungsmethoden wärmstens empfehlen. Es lässt sich dieser Körper sehr leicht und sicher im Harne nachweisen und die Störung seiner Ausscheidung kommt deutlich sichtbar zum Ausdrucke, wie eine Betrachtung unserer früheren Tabellen mit der nebenanstehenden Tabelle zeigt, die die normale Ausscheidungsweise des Kreatinins nach **Neubauer** zur Darstellung bringt.

Kreatinin in 6 Std.	Vortag				Haupttag				Nachtag			
	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9	9–3	3–9
Harnmenge:		11.	19		701	224	123	702	755	128	4	16
Kr. in ‰		1.	12		1.81	2.32	2.52	0.41	0.45	0.26	0.	12
„ g		1.	24		1.27	0.52	0.31	0.29	0.35	0.33	0.	50
	Durchschnitt f. d. 6 stünd. Periode: 0.31				Plus gegenüber d. Durchschnitt des Vortages: 0.96	0.21						

---

1) **H. Strauss**, Die Nephritiden. Berlin-Wien 1916. Urban u. Schwarzenberg.

2) **Schlayer**, Ueber die Nephrose . . . . . . Med. Klinik. 1918. Nr. 3. S. 56.

3) **Neubauer**, Verwendung von Kreatinin zur Prüfung der Nierenfunktion. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 16. S. 857.



Das Chlor der Salzsäure wurde sowohl bei Nephritiden als in den darauf untersuchten Fällen von Nephropathien verzögert ausgeschieden. Die Ergebnisse unserer Bestimmungen stimmen in dieser Richtung nicht ganz mit dem seitens Müller (l. c.) darüber geäusserten überein, da sowohl im Falle 1 und 2, als auch im Falle 19 das Chlor der zugeführten Salzsäure ausgesprochen verzögert zur Ausscheidung gelangte. Nur in der zweiten Periode des Falles 1 und im Falle 6 wurde das Chlor normalzeitig ausgeschieden.

Wir haben bei unseren Funktionsprüfungen die körperfremden Stoffe ganz vermieden, teils weil dieselben mehr zur Erkenntnis einseitiger chirurgischer Erkrankung der Nieren dienen, und nicht geeignet sind, zur Entscheidung der uns interessierenden Fragen beizutragen, teils weil deren Anwendung nicht genug einfach ist, um allgemein geübt zu werden, teils weil sie, wie die Milchzuckerinjektion, mit Unannehmlichkeiten für den Kranken verbunden sind.

Zusammenfassend können wir folgendes sagen: Zur Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit der Nieren bietet der Ausfall des Verdünnungs- und Konzentrationsversuches die besten Anhaltspunkte; da diese Proben ausserdem leicht durchführbar sind, verdienen sie allgemein verwendet zu werden.

Will man daneben noch das Ausscheidungsvermögen der Nieren gegenüber gewissen Stoffen „Salzen" prüfen, dann sollen es körpereigene sein, und kommen hier Kochsalz, Harnstoff und Kreatinin in Frage.

III. Teil.

Oedem und Blutdruck bei Nierenleiden.

Nachdem wir uns bisher mit der Systematik der Nierenerkrankungen und der funktionellen Nierendiagnostik beschäftigt haben, wollen wir uns nun der Pathogenese jener zwei Erscheinungen zuwenden, die eine besondere Rolle im Verlaufe der verschiedenen Nierenleiden spielen, den Oedemen und Blutdruckverhältnissen, die solche Kranke darbieten.

Wir beginnen mit der Pathogenese der Oedeme: Die bei Nierenkranken so häufig zu beobachtenden Oedeme schienen leicht verständlich. Sie sollten, wie Bartels[1]) meinte, Folge „der Störung der Wasserausscheidung durch die Nieren" sein. Eingehendes Studium zeigt aber, dass die Verhältnisse doch nicht so einfach liegen können. Es war bereits Bartels aufgefallen, dass „eine vollständige Unterdrückung der Harnabsonderung geraume Zeit fortdauern kann, ohne dass Wassersucht folgt" (l. c. S. 93). Und bei experimenteller Einführung grosser Wassermengen in das Blut tritt trotz Behinderung der Ausscheidung durch die Nieren nur unter ganz bestimmten Umständen ein Oedem auf.

Zur Erklärung und zum Verständnis der Verhältnisse wurde nun eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die die treibenden Kräfte für die Wasserbewegung im Tierkörper klarlegen sollten. Sie zeigten, dass die

1) Bartels, Ziemssen's Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. 1875. Bd. 9.



Bewegung des Wassers im Organismus vorzüglich bedingt wird durch physikalisch-chemische Kräfte.

Ueber das Verhalten hypertonischer, intravenös in den Tierkörper eingeführter Salzlösungen hat Münzer[1]) noch im Institut Hofmeister's eingehende Untersuchungen angestellt und gezeigt, dass solche Salzlösungen dem Blute zugeführt, einen doppelten Strom zwischen Blut und Gewebe auslösen: Salz tritt aus dem Blut in die Gewebe ein, während Wasser aus den Geweben in das Blut übertritt. Dieses in das Blut eintretende Wasser führt aber nicht zu einer Verdünnung des Blutes, sondern wird mit einem anderen Teil des Salzes durch die Nieren ausgeschieden. Das Blut zeigt das Bestreben, „seinen Wassergehalt selbst auf Kosten der anderen Gewebe zähe festzuhalten“ und seine osmotische Spannung auf physiologischer Höhe zu behaupten. Der genannte Autor wirft weiters die Frage auf, ob die im Körper verbliebenen Salze sich gleichmässig über den ganzen Körper verteilen, und beantwortet diese Frage mit Wahrscheinlichkeit dahin, dass es scheine, als „ob eine solche gleichmässige Verteilung des zurückgehaltenen Salzrestes über den Körper nicht eintreten würde, indem im Blut mehr zurückbleibt, als bei gleichmässiger Verteilung der Fall wäre.“ Von Bedeutung für diese ungleichmässige Verteilung erscheint Münzer die Eigentümlichkeit der „Durchgängigkeit der Gefässwände und das elektive Aufnahmevermögen der Gewebe für das betreffende Salz.“ Tatsächlich bestätigten denn auch die nachfolgenden Untersuchungen die Richtigkeit dieser Annahmen.

Magnus[2]) hat im Verein mit seinen Schülern Engels[3]), Wahlgren[4]) und Padtberg[5]) die schon von Münzer berührten Fragen in einer Reihe vorzüglicher Untersuchungen beantwortet und gezeigt, welche Gewebe bzw. Organe es sind, aus denen „Fehlbeträge gedeckt“ und in welche „Ueberschüsse abgelagert werden“. Engels stellte fest, „dass bei intravenöser Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung bei Hunden alle Organe (mit Ausnahme des Skeletts?) an Wasser zunehmen und schliesslich mehr zunehmen als das Blut. Dieses in die Gewebe deponierte Wasser findet sich zu über $^{2}/_{3}$ in den Muskeln und zu $^{1}/_{6}$ in der Haut, während die Eingeweide nur geringe Mengen aufweisen. Die Muskel nehmen dabei mehr Wasser auf, als ihrer prozentischen Menge im Körper entspricht. Wir müssen ihnen also vor allen anderen Gewebsarten sowohl absolut, wie relativ die grösste Bedeutung als Wasserdepots zuschreiben“ (l. c. S. 360).

1) Münzer, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1898. Bd. 41. S. 74.

2) Magnus, Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1900. Bd. 44.

3) Engels, Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepot. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1904. Bd. 51. S. 346.

4) Wahlgren, Ueber die Bedeutung der Gewebe als Chlordepot. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1909. Bd. 61. S. 97.

5) J. H. Padtberg, Ueber die Bedeutung der Haut als Chlordepot. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1910. Bd. 63. S. 60.



Die Arbeit Engel's wird in ausgezeichneter Weise durch die Arbeiten von Wahlgren und Padtberg ergänzt, durch welche nachgewiesen wurde, dass die Haut bei Hunden bei weitem das wichtigste Chlordepot darstellt, welches bei vermehrter Zufuhr von Chloriden „diese zu speichern und im Bedarfsfalle wieder abzugeben vermag" (l. c. S. 71).

Alle diese Untersuchungen stellen Vorstudien zum Verständnis der Pathogenese des Oedems dar.

Bereits Cohnheim hatte festgestellt, dass Wasserzufuhr zum Tierkörper erst bei Schädigung der Hautgefässe zur Hautwassersucht führe. Nun zeigte Magnus[1]), welche Bedeutung überhaupt die allgemeine Gefässschädigung für die Oedementstehung besitze. Für das nephritische Oedem wiesen Schlayer und Hedinger (l. c.) auf die Schädigung der Hautgefässe hin, während P. F. Richter[2]) nachwies, dass der Schädigung der extrarenalen Gefässe überhaupt die wesentlichste Bedeutung zur Entstehung der Oedeme zukommt. Schliesslich nahm Schlayer in Gemeinschaft mit Schmid (l. c.) seine Studien über nephritische Oedeme noch einmal auf, bestätigte an der Hand einer Reihe von Versuchen die schon von Magnus und P. F. Richter bei experimentellen Nierenleiden beobachtete allgemeine Gefässschädigung, zeigte aber, dass es trotz dieser Gefässalteration nicht zur Oedementstehung komme. Hierzu sei eben noch etwas anderes nötig: „eine Aenderung des Gewebszustandes". „Das Maassgebende für die Oedementstehung ist nicht die Retention des Kochsalzes, sondern der Zustand des Körpers, den die Kochsalzretention trifft", schreiben die genannten Autoren (l. c. S. 83). Und noch deutlicher heisst es in der gleichen Arbeit S. 84, dass „die letzte Ursache der Oedembildung in einer Aenderung des Gewebszustandes zu suchen ist"[3]).

Zu dieser Annahme drängen dann auch alle klinischen Beobachtungen, vor allem das Auftreten von Oedemen ohne Nierenaffektion. Die Medizin kennt ja solche Oedeme seit langer, langer Zeit. Schon Wendt[4]) schreibt: „Alle Fehler und Anomalien in dem System der Ernährung können die Wassersucht herbeiführen. Es gibt keine einzige chronische Krankheit, und namentlich keine Kachexie, die nicht in Wassersucht endigen könnte."

Die klinischen Untersuchungen aber liessen und lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass gewebliche Veränderungen der Oedementstehung zugrunde liegen dürften. Auf solche Aenderungen wies bereits Landerer[5]) hin, indem er feststellte, dass beim kachektischen Oedem eine Veränderung des Tonus der Gewebe besteht. Solche Aenderungen der Gewebe sind es denn auch, auf welche bereits Schlayer und auf die auch die Stoffwechselalteration hinweisen, über die wir selbst berichten, und gerade in allerletzter Zeit hat Jansen[6]) auf Grund seiner Untersuchungen sich

1) Magnus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 47. S. 250.

2) P. F. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Bd. 17. S. 397.

3) Von uns gesperrt gedruckt.

4) Wendt, Die Wassersucht. Breslau 1837, Verlag W. G. Korn.

5) Landerer, Die Gewebsspannung. Leipzig 1884.

6) Jansen, Untersuchungen über den Stoffumsatz bei Oedemkranken. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.



dahin geäussert, dass die Oedemkrankheit — im gegenwärtigen Kriege traten die Oedeme unter so eigentümlichen Erscheinungen auf, dass man von einer Oedemkrankheit und Oedembereitschaft spricht — Folge ist der mit Abbau- und Zerfallprozessen im Organismus einhergehenden Gewebsalteration, die durch die kalorische Insuffizienz der Nahrung bewirkt sei. Um so auffallender ist es, dass Eppinger[1]), der eine äusserst inhalts- und gedankenreiche Studie über die Entstehung des menschlichen Oedems veröffentlichte, gerade dieser Versuchsergebnisse an der einschlägigen Stelle (S. 160) gar keine Erwähnung tut. Er schliesst seine diesbezüglichen Auseinandersetzungen mit dem Satze: „Seither steht auch die Mehrzahl der Aerzte auf dem Standpunkt der Cohnheim-Senatorschen Lehre, nach der die Ursache des Oedems bei der Nephritis in der kombinierten Einwirkung der Folgen der Nierenschädigung und der Alteration der Hautgefässe zu suchen seien."

Inzwischen sind aber, wie unsere oben gegebene Uebersicht zeigt, die Anschauungen wesentlich geklärtere geworden. Wir haben nicht nur erfahren, dass es sich nicht allein um eine Schädigung der Hautgefässe handelt, sondern um eine allgemeine Gefässschädigung und wir haben schliesslich gehört, dass gleichzeitig zum Entstehen der Oedeme eine Veränderung der Gewebe selbst notwendig sei. Diese Erkenntnis ist aber von grösster Bedeutung, wie uns Untersuchungen von physiologischer Seite zeigen. Schon Loeb[2]) hatte auf die Gewebe und Gewebsveränderungen als letzte Ursache der Flüssigkeitsbewegung in den Interzellularräumen hingewiesen. Noch bedeutungsvoller aber für unsere Frage sind die eingehenden Untersuchungen Asher's[3]), der nachwies, dass die Lymphe ein Produkt der Gewebszellen sei. Und schliesslich seien hier die, wenn auch viel umstrittenen hochinteressanten Untersuchungen M. H. Fischer's[4]) hervorgehoben, der auf Grund seiner Studien über Quellung, die sich den Untersuchungen Loeb's anschlossen, zu dem Ergebnis kommt, „dass die Ursache der Oedembildung in einer Aenderung der kolloiden Konstitution der Gewebe gesucht werden muss . . ." (l. c. S. 218).

Und so wie denn experimentelle und klinische Untersuchungen zur Annahme drängen, dass dem Entstehen von Oedemen Gewebsänderungen zugrunde liegen dürften, fanden wir nun in dem Ergebnis unserer Untersuchungen den ausserordentlich willkommenen Nachweis eines derartigen abwegigen Stoffwechsels. Denn die Tatsache, dass die Gewebszellen Nierenkranker häufig ein wesentlich vermindertes Vermögen, Ammoniak abzuspalten, besitzen, deutet doch eindringlich genug auf eine solche gewebliche Alteration hin. Durch diesen Ammoniakmangel ist der Körper

1) Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems. Berlin 1917, Julius Springer.

2) J. Loeb, Pflüger's Arch. 1898. Bd. 69 u. 71. 1899. Bd. 75.

3) L. Asher, a) Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 14. — b) Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe. Jena 1909.

4) M. H. Fischer, a) Das Oedem. Dresden 1910, Verlag Steinkopff. — b) Die Nephritis. Dresden 1912, Verlag Steinkopff.



des Nierenkranken gezwungen, zur Neutralisation der im Stoffwechsel entstehenden sauren Produkte die so lebenswichtigen fixen Alkalien zu verwenden, wodurch es offenbar in einer Reihe von Fällen im Verhältnis der sauren und basischen Valenzen im Tierkörper zu einem Ueberwiegen der ersteren, d. h. zu einer relativen Azidose kommt; mitunter aber mag dieser Mangel an fixen Alkalien so weit gehen, dass er sich auch in den klinischen Erscheinungen äussert. Dass aber solche stofflich veränderte Gewebszellen auch eine qualitativ geänderte Lymphe und Gewebsflüssigkeit absondern, erscheint verständlich.

Damit aber haben wir auch Stellung genommen zu der von Eppinger angenommenen „Albuminurie in die Gewebe" als primärer Ursache der Oedeme. Eppinger formuliert seine Hypothese folgendermassen (l. c. S. 174): „Aehnlich, wie der endotheliale Körper im Glomerulus bei der Nephritis für Eiweiss durchlässig werden kann, stelle ich mir vor, dass gleiches auch an den Kapillarendothelien des Unterhautzellgewebes erfolgen kann. Ebenso wie bei der Entzündung neben Erythrozyten und weissen Blutkörperchen auch Blutserum aus den Kapillaren auszutreten vermag und es zum entzündlichen Exsudat kommt, in gleicher Weise kommt es auch bei einem ‚essentiellen' Uebertritte von Albumin in die Gewebe zu Oedemen".

Eppinger übersieht, dass die Albuminurie der Nierenkranken durchaus nicht immer an eine Erkrankung der Glomerulusgefässe gebunden ist und die Eiweissausscheidung so vieler Nierenkranker durch Erkrankung des Nierenparenchyms bedingt ist; er überträgt diese fehlerhafte Vorstellung auf die Entstehung der Hydropsien im allgemeinen — er spricht allerdings nur von den Hautgefässen — und meint, dass in gleicher Weise wie dort, auch hier ein Austritt von Eiweiss aus den Gefässen in die Interzellularräume stattfinden könne. Eppinger vernachlässigt also, wie dort bei der Albuminurie der Nierenkranken, so hier bei der Genese der Oedeme, die gewebliche Alteration. Und anstatt, wie es folgerichtig gewesen wäre, von einer „allgemeinen exsudativen Gefässerkrankung ohne Albuminurie" bzw. „ohne Nephritis" zu sprechen, spricht er, fast möchten wir glauben, um recht paradox zu erscheinen, von einer „Nephritis sine albuminuria".

Den Annahmen Eppinger's gegenüber weisen wir noch einmal auf unsere oben gegebenen Ausführungen hin, denen wir noch Folgendes beifügen möchten: Dass die Oedemflüssigkeit Nierenkranker viel eiweissreicher sein kann und ist, als die normale Interzellularflüssigkeit, lässt sich leicht erweisen. Dieser erhöhte Eiweissgehalt der Oedemflüssigkeit mancher Nierenkranken ist Folge der geänderten Gewebsbeschaffenheit, Ausdruck einer Alteration, die, wie unsere Untersuchungen zeigen, vor allem den Eiweissbestand der Gewebszellen betrifft, und in Anlehnung an die Vorschläge von Jores als „Albuminesis universalis" bezeichnet werden könnte.

Anders die Oedeme Nierengesunder. Auch hier ist eine Gewebsalteration als Ursache der Oedembildung anzusehen. Diese dürfte aber, das können wir wohl ohne fehlzugehen aussagen, von jener bei Nieren-

kranken vorhandenen Gewebsveränderung wesentlich verschieden sein. Hier, bei den Oedemen Nierengesunder, handelt es sich um eine stoffliche Aenderung in der durch Magnus experimentell genau studierten Richtung einer veränderten Salzverteilung. Sie führt zur Oedembildung.

Gegenstand weiterer Untersuchungen wird es sein müssen, die verschiedene Beschaffenheit der Oedemflüssigkeit bei den verschiedenen Oedemen zu erweisen.

Als Resultat unserer Betrachtungen aber können wir, ohne den festen Boden der Tatsachen zu verlassen, den Satz aussprechen:

Oedeme sind Ausdruck und Folge einer Gewebs- und einer damit Hand in Hand gehenden Gefässalteration.

Und nun wollen wir uns mit den Blutdruckverhältnissen, die Nierenkranke bieten, beschäftigen.

Um die Aufklärung der Beziehungen, die zwischen Nierenerkrankung und Blutdruck bestehen, hat sich der eine von uns seit Jahren sehr bemüht. Während es bis vor wenigen Jahren als ganz gesicherte Grundanschauung galt, dass Nierenerkrankungen zu Blutdrucksteigerungen führen, hat Münzer[1]) bereits zur Zeit seiner ersten einschlägigen Veröffentlichung (Ende 1906) sich dahin geäussert, dass dauernde Blutdrucksteigerung unabhängig sei von Nierenerkrankung und das Symptom einer besonderen Krankheit darstelle. Er nahm also die von Gull und Sutton 1872 geäusserte Ansicht auf, ging aber insofern weiter, als er auf Grund der inzwischen geklärteren pathologisch-anatomischen Anschauungen den Standpunkt der genannten Autoren nicht teilte, dass es sich bei der fälschlich „Schrumpfniere“ genannten Erkrankung um eine besondere, Nierenkranken eigene, allgemeine Gefässerkrankung handelt.

Im Jahre 1880 hatte Ziegler[2]) für einen Teil der Fälle von Nierenschrumpfung den primären Charakter der Gefässerkrankung hervorgehoben.

Vor allem aber waren es die Arbeiten von Jores und seines Schülers Prym[3]) aus dem Jahre 1903 und 1904, die den Anschauungen Münzer's die nötige pathologisch-anatomische Stütze gaben.

Im weiteren Fortgang seiner klinischen Studien zeigte nun dieser Autor[4]), dass die sogenannte parenchymatöse Nephritis, die wir heute nach Müller als „Nephrose“, nach Jores „Nephrese“, nach Aschoff „Nephropathia degenerativa (tubularis)“, nach Herxheimer „Nephrodystrophie“ bezeichnen, ohne jede Blutdrucksteigerung verlaufen kann, ja schwerste degenerative Nephropathien sogar mit Blutdruckerniederung einherzugehen pflegen. Im Anschluss hierzu bringen die im ersten Teile unserer Arbeit niedergelegten Krankheitsgeschichten die alte wohlbekannte

1) E. Münzer, Ueber Blutdruckmessung und ihre Bedeutung . . . Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1907. Bd. 4. S. 139.

2) Ziegler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 25.

3) Jores, Wesen und Entwickelung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. Aus Virchow's Archiv. Bd. 177 u. 178.

4) E. Münzer, Zur Lehre von den vaskulären Hypotonien. Wiener klin. Wochenschrift. 1910. Jahrg. 23. Nr. 38.



Tatsache zum sichtbaren Ausdruck, dass die an Nierenentzündung erkrankten Menschen im Verlaufe der Erkrankung Blutdrucksteigerungen aufweisen, die häufig, ja gewöhnlich, nur vorübergehender Natur sind. Wir sehen beim urämischen Anfall im Fall 1 den Blutdruck von 140 mm auf 180 mm ansteigen und wenige Stunden später auf die alte Höhe absinken. Im Fall 3 sinkt der Blutdruck von 195 mm auf 140 mm. Die Senkungen gehen aber im Stadium der Abheilung sehr weit, bis auf Werte, die unterhalb der sonst als normal angesehenen maximalen Blutdrucke liegen: z. B. im Fall 4 von 170 auf 110 mm, im Fall 7 von 140 auf 90 mm, im Fall 9 von 180 auf 85 mm, im Fall 13 von 190 auf 125 mm usf.

Diese rasch vorübergehenden Steigerungen des Blutdruckes können nicht durch ausgebreitete Sklerose (Wandverdickung) der peripheren kleinen Gefässe bedingt sein; einem so rasch weichenden Zustande kann nur eine rasch vorübergehende Widerstandserhöhung zugrunde liegen, eine vorübergehende Verengerung des peripheren Gefässgebietes, wie sie durch eine Reizung zentraler Gefässzentren ausgelöst wird. Eine solche Reizung zentraler Gefässzentren liegt offenbar diesen rasch vorübergehenden Blutdrucksteigerungen — Gefässkrisen nennt sie Pal[1]) mit Recht — zugrunde und als auslösende Ursache haben wir wohl, um ganz allgemein zu sprechen, eine Reizung durch retinierte Stoffe anzunehmen, die sonst durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen. Ist die Schädigung der Nieren nicht eine derartige, dass es zu einer solchen Retention kommt, oder weicht die Retention zu irgendeiner Zeit, dann sehen wir den Blutdruck im ersteren Fall normal bleiben, im letzteren Fall absinken zur normalen Höhe und tiefer. So wie bei kritischer Entfieberung die Temperatur unter die Norm sinkt, so sehen wir hier bei der Gefässkrise den Blutdruck weit unter die Norm absinken, es kommt zur Hypotonie (posturämische Hypotonie). Wir bezeichnen aber diese Hypotonie als posturämisch, weil wir der Ansicht sind, dass eine solche akute Steigerung des Blutdruckes als ein Zeichen urämischer Vergiftung anzusehen ist, wofern wir die Urämie überhaupt als die Folge einer Retention von Stoffen auffassen, die sonst im Harn ausgeschieden werden.

Damit ist aber schon gesagt, dass diese vorübergehenden Blutdrucksteigerungen ganz anders zu werten sind, als die dauernden Hypertonien. Zunächst könnte man ja daran denken, dass eine solche dauernde Blutdrucksteigerung durch chronische urämische Zustände, durch dauernde Retention von Harnsubstanzen bedingt ist und in einzelnen Fällen wird diese Annahme auch richtig sein. Häufig aber finden wir einen dauernd erhöhten Blutdruck, ohne die geringste Retention von Harnsubstanzen nachweisen zu können. Wie ist in diesen Fällen ausserordentlicher Blutdrucksteigerung, deren Träger sich dabei häufig ganz wohl fühlen, die Hypertonie zu erklären? Was liegt diesen Fällen exzessiver Blutdrucksteigerung mit Druckwerten von 200 bis 250 mm Quecksilber ursächlich zugrunde?

1) Pal, Gefässkrisen. Leipzig 1905, Verlag von S. Hirzel.



Man hat ja lange und viel über den Zusammenhang von Nierenerkrankung und Herzhypertrophie bzw. Blutdrucksteigerung herumspekuliert, bald die Nierenerkrankung, dann wieder innere Sekrete der Niere als Ursache dieser Veränderung angesehen. Heute können wir wohl mit grösster Wahrscheinlichkeit folgendes in dieser Frage äussern:

Der dauernd erhöhte Blutdruck ist Folge einer dauernden Verengerung des peripheren Strombettes, bedingt durch Sklerose der peripheren präkapillaren arteriellen Gefässe, der mit Ringmuskulatur versehenen kleinen und kleinsten Arterien, der Arteriolen und der anschliessenden Kapillaren, welch letztere dabei zum vollkommenen Verschlusse und zum Schwunde kommen. Bei Löhlein und Müller finden wir für diese Veränderung den Namen der „Arteriolosklerose". Wir würden die Bezeichnung „Sclerosis arteriolocapillaris mit Kapillarschwund" für richtiger halten und werden uns dieses Ausdruckes von nun an bedienen.

Münzer hat diesem Krankheitsbilde seine Aufmerksamkeit seit Jahren gewidmet. Immer wieder betonte dieser Autor, dass die Erkrankung der peripheren arteriellen Gefässe eine verbreitete „bisher nicht genug als solche gewürdigte besondere Erkrankung des peripheren arteriellen Gefässsystems"[1]) darstellt, „das Gegenbild zum wahren rarefizierenden Emphysem". „Wie hier ein Schwund des Kapillarsystems des kleinen Kreislaufes vorliegt, mit sekundärem Schwund des Lungengewebes und Hypertrophie des rechten Ventrikels, haben wir es dort bei der — sit venia verbo — allgemeinen Sklerose mit einer Erkrankung der präkapillaren Arterien und des anschliessenden Kapillarsystems zu tun, die nun einerseits durch Verkleinerung des Strombettes (infolge Verengerung der einzelnen Gefässlumina) zu einer Steigerung des Blutdruckes und Hypertrophie des linken Ventrikels führt, andererseits durch vollkommenen Verschluss und Schwund eines Teiles des erkrankten Gefässgebietes zum Gewebsschwunde führt"[2]).

Vielleicht dürfen wir in Ergänzung dieser Ausführung an dieser Stelle darauf hinweisen, dass es neben dem Kapillarsystem der Aorta und jenem der Lungenarterien, noch ein drittes Kapillarsystem im Körper gibt, das Kapillarsystem der Pfortader. Es dürfte wohl auch der Erkrankung dieses Kapillarsystems ein eigenes wohl charakterisiertes Krankheitsbild entsprechen, wie wir ganz hypothetisch annehmen möchten, das Krankheitsbild der atrophischen Leberzirrhose.

Wir würden also darnach zwei Kapillarsysteme haben, die vollkommen einem einzigen Organ angehören, deren Erkrankung anatomisch in der Veränderung dieses Organs zum Ausdruck kommen muss. Die Erkrankung des Kapillarsystems der Lungenarterien würde das Krankheitsbild des wirklichen Emphysems bedingen, die Erkrankung des Kapillarsystems der Pfortader das Krankheitsbild der Leberzirrhose; das

1) Münzer, Bedeutung und Methodik der Blutdruckmessung ... Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 28 u. 29.

2) Münzer, Die Erkrankung des Herzgefässsystemes im Lichte der modernen Untersuchungsmethoden. Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1913. Bd. 5. S. 494.



dritte Kapillarsystem, das Kapillarsystem der Aorta, verteilt sich auf alle Organe des menschlichen Körpers und eine Erkrankung dieses Kapillarsystems muss daher charakterisiert sein, einmal durch den erhöhten Blutdruck und Hypertrophie des linken Ventrikels, andererseits durch Erscheinungen seitens jener Organe, deren arterielle Kapillaren am Krankheitsprozesse besonders beteiligt sind.

Dementsprechend heisst es auch bei Münzer: „Sehr häufig sind neben der allgemeinen Affektion der kleinen und kleinsten arteriellen Gefässe die Gefässe irgendeines Organes ganz besonders in Mitleidenschaft gezogen. Je nach dem Orte, in dem diese Erkrankung der kleinen Gefässe besondere Höhe erreicht, werden sich zu den allgemeinen Erscheinungen noch von der Erkrankung dieses speziell erkrankten Organes abhängige, mehr weniger grob anatomische Lokalerscheinungen gesellen“[1]).

Und so heisst es auch in einer Arbeit von Hirsch[2]), die unter der Leitung Münzer's veröffentlicht wurde: „Ergreift die Affektion (nämlich die allgemeine periphere Gefässerkrankung) jene Organe, die am Kohlenhydratstoffwechsel besonders beteiligt sind (chromaffines System, Leber, Pankreas), dann werden Störungen des Blutzuckerspiegels eintreten ...“ Dementsprechend fordert Münzer auch wiederholt seitens der pathologischen Anatomen den Nachweis dieser Veränderungen in den verschiedenen Organen und schreibt an der schon früher genannten Stelle: „Wenn ich mir auch nicht verhehle, dass der Nachweis einer solchen Affektion in anderen Organen viel schwerer sein dürfte, als in einem Organe, das wie die Nieren ein Gefässorgan darstellt, zweifle ich doch nicht daran, dass in einem oder dem anderen Organ entsprechende Veränderungen seitens der Anatomen werden nachgewiesen werden, sobald die Aufmerksamkeit derselben auf diesen Punkt gerichtet sein wird“[1]) (S. 497).

Und Münzer kommt auf die Frage der dauernden Hypertonie noch einmal eingehend zu sprechen in einer gemeinschaftlich mit Selig veröffentlichten, der Schrumpfniere gewidmeten Arbeit[3]), deren 5., 6. und 7. Schlusssatz lautet:

5. „Diese Erscheinungen, die Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie, nehmen bei Fortschreiten der peripheren Gefässerkrankung zu. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass diese Erkrankung auch in jedem Moment zum Stillstand kommen und ein Fortschreiten der Erscheinungen ausbleiben kann.“

6. „Die übrige Symptomatologie der vaskulären Hypertonie ist verschieden, je nach den von der Gefässerkrankung besonders befallenen Gewebsgebieten.“

---

1) Münzer, Die Erkrankung des Herzgefässsystemes ... Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1913. Bd. 5. S. 495.

2) E. Hirsch, Der Blutzuckergehalt des Menschen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Bioch. Zeitschr. 1916. Bd. 75. S. 198.

3) Münzer und Selig, Vaskuläre Hypertonie und Schrumpfniere. Prager med. Wochenschr. 1914. Nr. 21; und Med. Klinik. 1914. Nr. 28.



7. „Die Schrumpfniere ist nur eine Teilerscheinung dieser allgemeinen Gefässerkrankung. An die Stelle der aus unrichtigen Vorstellungen geschöpften Diagnose ‚Schrumpfniere' hat die Diagnose: Vaskuläre Hypertonie (allgemeine periphere Gefässsklerose) — unter Hervorhebung des im Einzelfalle besonders erkrankten Gefässgebietes — zu treten."

Aber diese Anschauungen, so gut sie, selbst anatomisch, begründet waren, verhallten ohne tiefere Wirkung zu üben; weder Jores noch Aschoff kennen sie. Aschoff äusserte sich auch letzthin noch wie schon früher: „Hier (in der Frage der vaskulären Hypertonie ohne Nierenaffektion, Anm. d. Autors) hat vorläufig der Kliniker allein das Wort"[1]).

Erst in den letzten Jahren scheint bei den pathologischen Anatomen, wie bei den Klinikern eine Wandlung einzutreten. So nähert sich Jores in seinen letzten Anschauungen mehr der von Münzer aus klinischer Beobachtung gewonnenen Ansicht. Noch näher stehen die von Löhlein geäusserten Ansichten den oben geäusserten Vorstellungen Münzer's. Aber auch von klinischer Seite werden endlich ganz gleiche Ansichten geäussert. Während noch Volhard, wie Münzer und Selig hervorheben, „den Nierengefässen eine Ausnahmestellung in der pathologischen Anatomie und Klinik" der vaskulären Hypertonie bzw. der Schrumpfniere zuschreiben, hat Müller[2]) letzthin Ansichten entwickelt, die sich vollkommen mit den von Münzer früher geäusserten und oben wiedergegebenen decken.

Bei der Bedeutung, welche dieser ganzen Frage zukommt und der Unterstützung, die diese Anschauungen durch das Eintreten Müller's erfahren, sei es gestattet, auch die Ausführungen Müller's wörtlich anzuführen und sie jenen Münzer's anzuschliessen. An der Stelle, wo Müller über die Ursachen der vaskulären Hypertonie spricht, schreibt er: „Ja bei einer langdauernden Hypertonie wird man immer an das Vorhandensein einer weitverbreiteten Arteriolosklerose denken, im Sinne von Gull und Sutton und Jores.

Die Arteriolosklerose ist aber nicht immer als Systemerkrankung auf sehr weite Gebiete verbreitet, sie kann auch vorwiegend auf einzelne Organe lokalisiert sein, z. B. auf das Gehirn oder das Pankreas. In diesem Falle werden sich Gehirnerscheinungen oder vielleicht ein Diabetes in den Vordergrund drängen. Die Arteriolosklerose kann aber auch die Niere mit einbeziehen oder vorwiegend ergreifen und dann wird das Bild der arteriolosklerotischen Schrumpfniere, mit oder ohne Funktionsstörung, zur Entwicklung kommen. Ja, wenn eine weit verbreitete Arteriolosklerose nicht etwa durch eine Gehirnbeteiligung oder eine interkurrente Krankheit frühzeitig unterbrochen wird, sondern sich sehr lange Zeit hin erstreckt, wird sie schliesslich wohl immer auch die Niere in Mitleidenschaft ziehen, und die Häufigkeit solcher Fälle ist es, welche zu der

---

1) Aschoff, a) Kongress-Zentralbl. 1914. Bd. 9. S. 329. — b) Ueber die Benennung der chronischen Nierenleiden. Berlin 1917, A. Hirschwald.

2) Müller, Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten. Berlin 1917, A. Hirschwald.



Anschauung Veranlassung gab, als ob immer eine arteriolosklerotische Nierenerkrankung der Hypertonie zugrunde läge. Mit demselben Recht oder vielmehr mit demselben Unrecht könnte man aber auch schliessen, dass jedesmal eine Gehirnerkrankung der Blutdrucksteigerung zugrunde liegen müsse, denn auch die feineren Gehirnarterien werden bei langdauernden arteriolosklerotischen Hypertonien nur selten ganz verschont bleiben."

Die Ansichten Münzer's und Müller's über die Bedeutung der Arteriolokapillarsklerose stimmen bis in die Einzelheiten überein, ein Beweis, dass sie seitens der Kliniker und pathologischen Anatomen mehr Beachtung verdienen, als dies bisher geschehen.

Die Beziehungen aber zwischen Arteriolokapillarsklerose mit Kapillarschwund, Blutdruck- und Nierenerkrankungen lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Die Nierenerkrankungen an und für sich haben mit Blutdrucksteigerung nichts zu tun; bei schweren degenerativen Nephropathien finden wir eher Blutdrucksenkung als -steigerung.

2. Die Nierenerkrankungen, besonders die entzündlichen, führen oft zur Blutdrucksteigerung, sei es zur vorübergehenden, infolge der Retention von Stoffen, die unter normalen Verhältnissen zur Ausscheidung gelangen (urämische Blutdrucksteigerung), sei es zu einer dauernden Blutdrucksteigerung, infolge einer sekundär eingetretenen Erkrankung der peripheren arteriellen Gefässe und der anschliessenden Kapillaren.

3. Diese Arteriolokapillarsklerose kann aber auch primär eintreten und ist nur allzuhäufig eine für sich bestehende Systemerkrankung. Sie führt bei ständigem Fortschreiten sehr häufig zur Erkrankung der Gefässe in den Nieren, zur Nierensklerose — Schrumpfniere.

4. Für die ganze Auffassung der Hypertonie dürfte es von Bedeutung sein, noch einmal zu betonen, dass dauernde Blutdrucksteigerung ein Zeichen einer Erkrankung des Arteriolokapillarsystems mit Kapillarschwund ist.

Anhang.

Bevor wir unsere Ausführungen schliessen, seien noch einige Worte der Lehre von der Herzhypertrophie bei der Arteriolokapillarsklerose gewidmet:

Müller weist (l. c.) darauf hin, dass „die Diagnose der Herzhypertrophie deswegen intra vitam oft auf Schwierigkeiten stösst, weil sie an sich zu keiner nennenswerten Vergrösserung der Herzfigur über die normal zulässigen Werte hinauszuführen braucht. Jede erhebliche Vergrösserung der Herzfigur muss aber als Zeichen einer Erweiterung, also einer Inhaltszunahme der Herzhöhle aufgefasst werden."

Das ist ebenso fein als richtig beobachtet. Wir möchten diese Angabe nur insofern ergänzen, als eine Vergrösserung der Herzdämpfung



nicht allein deswegen nicht nachweisbar zu sein braucht, weil eine Verdickung um selbst $^1/_2$ cm zu gerigfügig ist für den Nachweis, sondern auch deshalb, weil selbst eine solche geringe Verdickung der Herzwände in gewissen Stadien überhaupt nicht vorhanden sein muss bzw. vorhanden ist, wie die Röntgenuntersuchung zeigt.

Die Herzarbeit ist durch das Produkt $p \times R$ = Schlagvolumen (p) $\times$ Blutdruck (R) gegeben.

Im allgemeinen akkommodiert sich das Herz erhöhten Widerständen durch erhöhte Muskelanstrengung. Der Herzmuskel hypertrophiert, wie jeder andere Muskel, der erhöhte Arbeit zu leisten hat. Aber die Herzarbeit muss trotz erhöhter Widerstände nicht vergrössert sein; denn wenn bei erhöhtem Widerstand das Herz mit kleinerem Schlagvolumen arbeiten würde, wäre das Produkt $p \times R$ gar nicht oder nicht wesentlich vergrössert. Dass aber solche Verhältnisse nicht nur theoretisch ausgeklügelt, sondern in Wirklichkeit gegeben sind, lässt sich besonders für den Beginn einer Erkrankung an Arteriolokapillarsklerose zeigen. In den Beobachtungen, die Plesch[1]) mitteilte, fand Münzer in einzelnen Bestimmungen bei vaskulärer Hypertonie eine Verkleinerung des Schlagvolumens auf 30—40 ccm gegenüber 60 ccm der Norm und in einigen wenigen eigenen Bestimmungen konnte er ähnliche Resultate feststellen.

Eine solche Verkleinerung des Schlagvolumens ist auch teleologisch betrachtet gut verständlich: Bei gespannten Gefässen genügt ein geringer Flüssigkeitszuwachs, um eine entsprechende Dehnung der Gefässwände, eine entsprechende Pulswelle, zu erzeugen; und da ausserdem das periphere Strombett infolge der Kapillarsklerose und des Ausfalles eines Teiles der peripheren Gefässe (und Gewebe) verkleinert ist, genügt auch ein kleineres Blutvolumen zur Durchströmung der Peripherie.

Dass wir es hier mit zweckmässigen Regulationsvorrichtungen zu tun haben dürften, lehren die Bestimmungen des Schlagvolumens bei erschlafften Gefässen. In einem der seltenen Fälle von reinem Nebennierenschwund, Morbus Addisonii, ohne jede Tuberkulose, den Münzer[2]) zu beobachten Gelegenheit hatte, betrug das Schlagvolumen etwa 127 ccm, war also auf mehr als das Doppelte des normalen vergrössert. Die Ursache hierfür? „In ein schlaffes Rohr müssen wir eben eine grosse Flüssigkeitsmenge hineinpumpen, um eine auch nur nennenswerte Dehnung des Rohres i. e. Pulswelle zu erzeugen“, schreibt Münzer. Und dieser Autor vermutet, hier ein allgemein gültiges Regulationsprinzip aufgedeckt zu haben: „Das menschliche Herz arbeitet bei Erschlaffung der Gefässe mit vergrössertem, bei vaskulärer Hypertonie mit verkleinertem Schlagvolumen und trachtet, auf diese Weise zunächst seine Arbeit zu regeln und seine Aufgabe zu erfüllen.“

1) Plesch, l. c. S. 78. Nr. 2.

2) E. Münzer, Ein Fall von Morbus Addisonii ..... Diese Zeitschr. 1914. Bd. 16. S. 1.



IX.

Ludwig Traube und die Geschichte der experimentellen Pathologie in Deutschland[1]).

(Kritische Bemerkungen.)

Von

H. Boruttau (Berlin).

Im Januar 1846 liess Ludwig Traube das erste Heft seiner „Beiträge zur experimentellen Pathologie und Physiologie" erscheinen, in dessen Einleitung, die im Vorwort seiner 1871 gesammelten Abhandlungen wieder abgedruckt ist, er die Lücke beklagt, die damals zwischen den gründlichen pathologisch-anatomischen und klinischen Beobachtungen der verdientesten Forscher klaffte und durch Deduktion und Hypothese ausgefüllt werde, statt systematisch und zielbewusst den Weg des Experimentes zu beschreiten, den in Frankreich schon vor längerer Zeit Magendie gewiesen hatte, dessen Methode aber nicht mehr dem damaligen Standpunkte genüge. Von jenen Beiträgen sind nur zwei Hefte erschienen. Schon im nächsten Jahre begründeten die Mitherausgeber derselben Rudolf Virchow und Benno Reinhardt das „Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin", dessen noch heute jährlich zunehmende Bändezahl mit reichem Inhalt von dem Aufschwunge Zeugnis gibt, den seit jenen Tagen die deutsche Pathologie — allgemein und zusammenfassend ausgedrückt — genommen hat. In dem Prospekte zu diesem Archiv hiess es: „Die praktische Medizin als die angewendete theoretische, die theoretische als pathologische Physiologie ist das Ideal, dem wir, soweit es unsere Kräfte gestatten, zustreben werden. Die pathologische Anatomie und die Klinik, obwohl wir ihre Berechtigung und Selbständigkeit vollkommen anerkennen, gelten uns doch vorzugsweise als die Quellen für neue Fragen, deren Beantwortung der pathologischen Physiologie zufällt. Da aber diese Fragen zum grossen Teile erst durch ein mühsames und umfassendes Detailstudium der Erscheinungen am Lebenben und der Zustände an der Leiche formuliert werden müssen, so setzen wir eine genaue und bewusste Entwicklung der anatomischen und klinischen Erfahrungen als die erste und wesentlichste Forderung der Zeit. Aus einer solchen Empirie resultiere dann allmählich die wahre Theorie der Medizin; die pathologische Physiologie". Diese Worte,

---

1) Vortrag, gehalten in der Berliner Gesellschaft für Geschichte der Naturwissenschaften und Medizin am 15. Februar 1918.



in denen das pathologische Experiment als solches überhaupt nicht einmal genannt wird, sind vor heute über 70 Jahren niedergeschrieben, ein Jahr vor der ersten Einführung der graphischen Methode in die normale Physiologie durch Karl Ludwig, vor der ersten Verzeichnung des Ablaufs der Muskelzusammenziehung und vor der ersten Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit durch Helmholtz, vor der Mehrzahl der physikalisch- und chemisch-physiologischen und durch das Tierexperiment gewonnenen Errungenschaften, welche aus der normalen Physiologie, wie sie uns in Johannes Müller's sicher unsterblichem Handbuche entgegentritt, das gemacht haben, was sie heute ist und wodurch sie alle Zweige der theoretischen und praktischen Medizin so hat befruchten können, wie es in allen Kulturländern der Fall ist, und zwar bei uns in Deutschland, ohne dass bis auf den heutigen Tag auch nur ein einziger ordentlicher Lehrstuhl und ein einziges selbständiges Universitätsinstitut für experimentelle Pathologie bzw. pathologische Physiologie existiert! Gewiss hat Virchow, der den Begriff der pathologischen Physiologie so hoch gestellt und so weit gefasst hat, selbst experimentiert und dem pathologischen Experiment die wünschenswerte Achtung gewährt, er hat der chemischen Pathologie eine der ersten Pflanzstätten geschaffen; aber zwei Umstände, die sich an seine Person knüpfen, haben der Selbständigmachung der experimentellen Pathologie hindernd im Wege gestanden: dem Schöpfer der Zellularpathologie stand die Erkenntnis des Vorgangs in der krankhaft veränderten Zelle als zu erreichendes Ideal vor Augen, dem vor allem mit dem Rüstzeug des Mikroskops, der histologischen Technik und Mikrochemie beizukommen ist, und für den Meister der pathologischen Anatomie und vielseitigen Forscher und Arbeiter, den hygienische und sozial- wie allgemeinpolitische, anthropologische und prähistorische Fragen beschäftigten, lag die Personalunion der pathologischen Anatomie und Physiologie so nahe und musste ihm so selbstverständlich erscheinen, wie es zwischen der normalen Anatomie und Physiologie als Forschungs- und Lehrgebiete der Hochschulen Jahrhunderte möglich gewesen war und lange ins neunzehnte Jahrhundert hinein noch blieb, wie sie auch zwischen normaler und pathologischer Anatomie bis damals vielfach bestanden hatte, wo Johannes Müller die Abtrennung der letzteren vom eigenen Lehrstuhle und Errichtung des neuen gerade für seinen ausgezeichneten Schüler Virchow befürwortete!

So ist es gekommen, dass wir als den Begründer der experimentellen Pathologie in Deutschland Ludwig Traube ohne Einschränkung zu bezeichnen haben, dessen 100. Geburtstag kürzlich mit vielfachen Gedenkaufsätzen in Erinnerung gebracht wurde, in denen naturgemäss neben dem experimentellpathologischen das Verdienst Traube's als des unvergleichlichen Klinikers besonders betont werden musste: Ueber dem, was er als Arzt und klinischer Lehrer geschaffen hat, soll aber eben nicht vergessen werden, dass diese Leistungen grossenteils auf seinen Experimentalergebnissen beruhten. Nichts kann diesen Zusammenhang besser erkennen lassen, als das Studium seiner gesammelten Abhandlungen, in deren erstem Band sich nur Experimentaluntersuchungen finden, nämlich: die klassische Untersuchung, durch welche das Wesen der nach



beiderseitiger Vagusdurchschneidung am Halse bei Säugetieren auftretenden tödlichen Lungenveränderungen als Schluckpneumonie nachgewiesen wurde; die Untersuchungen über dyspnoische Atmung, insbesondere dyspnoische Vagusreizung; die hämodynamische Untersuchung (vermittels des nicht lange zuvor durch K. Ludwig erfundenen Kymographions) der Wirkungsweise der Digitalis beim Warmblüter; Versuche über die Wirkung von Kurare und Nikotin, der gallensauren Salze und des Kaliumnitrats auf Herz und Kreislauf; Versuche über die Wirkungsweise des Kohlenoxyds, sowie der Rolle von Kohlensäureüberschuss und Sauerstoffmangel im Blute beim Zustandekommen der Dyspnoe; und manches andere. Und wenn man die klinischen Bände der Abhandlungen durchforscht, so begegnet einem allerorten, ob nun in der meisterhaft behandelten Kasuistik oder in den theoretischen Aufsätzen — Theorie des Fiebers, der Hämaturie, der Digitaliswirkung usw. — immer wieder die Bezugnahme auf die Physiologie und das pathologische Experiment; diese befruchten seine zahlreichen Beiträge zum Fortschrift der Diagnostik, insbesondere der physikalischen durch Deutung der Herz- und Gefässgeräusche, Verbesserung der damals noch jungen Sphygmo- und Kardiographie usw. Das rein Chemische lag ihm wohl ferner, obschon er durch seine schon erwähnten grundlegenden Arbeiten über Digitaliswirkung u. a. den Grundstein zur experimentellen Arzneimittellehre gelegt hat; wie hier chemisches Arbeiten und Tierversuch Hand in Hand zu greifen haben, hatte, wie Claude Bernard in Frankreich, inzwischen für das deutsche Sprachgebiet Rudolf Buchheim in Dorpat gezeigt, der aus Privatmitteln dort das erste pharmakologische Institut eingerichtet hatte und Anfang der 70er Jahre mit Karl Ludwig's Schüler Schmiedeberg das Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie gründete. Den therapeutischen Erfolgen, welche das Handinhandarbeiten der deutschen chemischen Forschung mit dem Tierversuch zeitigte, war es zu danken, dass allmählich an allen deutschen Universitäten pharmakologische Institute und Lehrstühle eingerichtet wurden. Diese haben nun sicher zum grossen Teil in weiterem Sinne experimentelle Pathologie getrieben und die pathologische Physiologie im Sinne Virchow's ausbauen helfen — ebenso wie auf der anderen Seite hervorragende Kliniker — ich nenne nur Naunyn, der nach Buchheim's Tode die Mitredaktion des Archivs für experimentelle Pathologie übernahm, v. Krehl: zahlreiche nicht minder grosse Meister der Klinik in und ausserhalb des Reichs, ja selbst praktische Aerzte experimentierten und experimentieren rastlos: leider haben aber weitere Umstände dazu beigetragen, dass bei uns der experimentellen Pathologie die offiziellen Lehr- und Pflegestätten immer noch fehlen: als einfacher Kreisarzt hat seinerzeit Robert Koch, chemisch-experimentell ein Schüler des Physiologen Georg Meissner, die grundlegende Methodik zur Erforschung der krankheitserregenden Spaltpilze geschaffen. Ihre Verbesserung und praktische insbesondere prophylaktische Anwendung führte zur Schaffung der hygienischen Institute, in denen der Natur der Sache nach auch anderweitig — auch pathologisch — experimentiert werden muss. Die aus der Bakteriologie sich entwickelnde Immunitätslehre und Serologie mit ihrer an sich rein



experimentell-pathologischen Methodik fand bei uns im Reich ihre Pflegestätten teils eben in den hygienischen Instituten, in neuester Zeit noch in den zwei Instituten für experimentelle Therapie, wie dieser Zweig der Dynamik noch nicht isoliert dargestellter Pharmaka und Toxika genannt wird, dessen Abgrenzung oder gegenseitiges Verhältnis zur alten Pharmakologie sogar schon polemisch behandelt worden ist! So dürfen wir fast sagen, dass es bei uns zu einer Zersplitterung der experimentell-pathologischen Forschung und Vernachlässigung ihres Unterrichts gekommen ist, der um so mehr bedauert werden muss, als es in den anderen Kulturländern meistens besser darum bestellt ist: In Oesterreich haben Männer wie Knoll und Stricker, die beide nicht mehr unter den Lebenden weilen, schon vor Jahren Lehrstühle und Institute unseres Wissenszweiges erhalten, die unter ihren Nachfolgern sich vervielfacht haben, und auch in Itatien, England, Amerika und den skandinavischen Ländern bestehen an vielen Universitäten solche Lehrstühle und Institute neben denjenigen für normale Physiologie, für pathologische Anatomie, für Pharmakologie, für Hygiene, ja selbst für experimentelle Therapie (letztere bisweilen für den Begriff der Pharmakologie gesetzt!). Ihre Forschungsaufgabe ist klar, ihre Lehraufgabe ist die systematische Unterweisung der Heilkunde Studierenden in der pathologischen Physiologie, ein Unterricht, der die fehlende Brücke zu schlagen hat zwischen dem Unterricht in der Physiologie und der Klinik und praktischen Schulung am Krankenbette, der das Erkennen der pathologisch gestörten, veränderten Funktion zu erleichtern hat durch Vergleichung mit der normalen und Erläuterung des Mechanismus dieser Veränderungen. Dieser Aufgabe kann weder der diagnostische Kurs noch auch die sogenannte propädeutische Klinik genügen, deren Vertreter allerdings, wie es ja auch Traube war und getan hat, auf die Ergebnisse des Experimentes, auf die normale und pathologische Physiologie zurückzugreifen hat, im wesentlichen aber doch die Beobachtung und Behandlung des kranken Menschen zu lehren hat. Ein Institut für experimentelle Pathologie wird darum nicht ohne Beziehung zu diesem letzteren bleiben dürfen, ganz im Gegenteil: es soll ihm eine Einrichtung angegliedert sein, die man als Versuchsklinik, als Anstalt zur Beobachtung und Behandlung solcher Kranken wird bezeichnen dürfen, an denen eine Bereicherung pathologischer Erkenntnis zu erwarten ist, und die ihr aus dem Krankenbestande anderer Kliniken und der Privatpraxis zu diesem Zwecke zuzuweisen sind. An diesen Kranken werden die zum Fortschritt der Theorie und Praxis notwendigen „Versuche“ neuartiger Behandlung vorzunehmen sein, über die vielfach gestritten und die vielfach verurteilt worden sind: selbstverständlich mit besonderer Zustimmung der Kranken, die Gefühl für die wissenschaftliche Bedeutung ihres Falles und die Möglichkeit, dass für sie selbst und andere Nutzbringendes gefunden werde, besitzen, und deren Pflege und Beschwerdeverminderung alle nur irgend mögliche Aufmerksamkeit zuzuwenden ist. Solche Einrichtungen sind übrigens keineswegs neu, sondern in manchen Ländern schon vorhanden und als zweckmässig erkannt: Bei uns ist das Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ von Anfang an im Sinne solcher



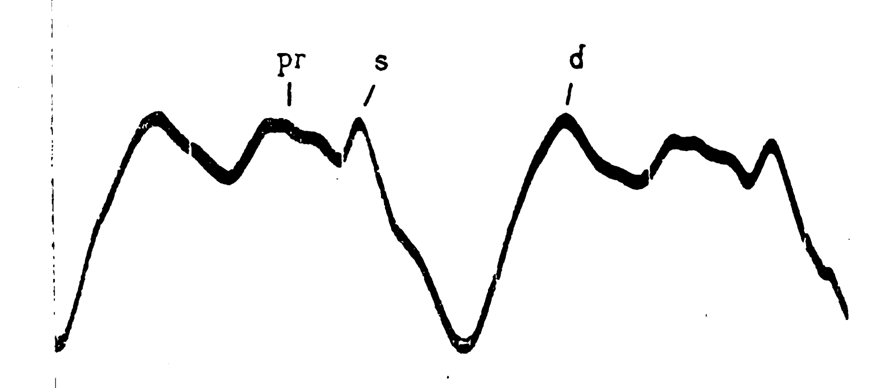
Vereinigung experimenteller Pathologie und Versuchs- und Musterklinik angelegt worden.

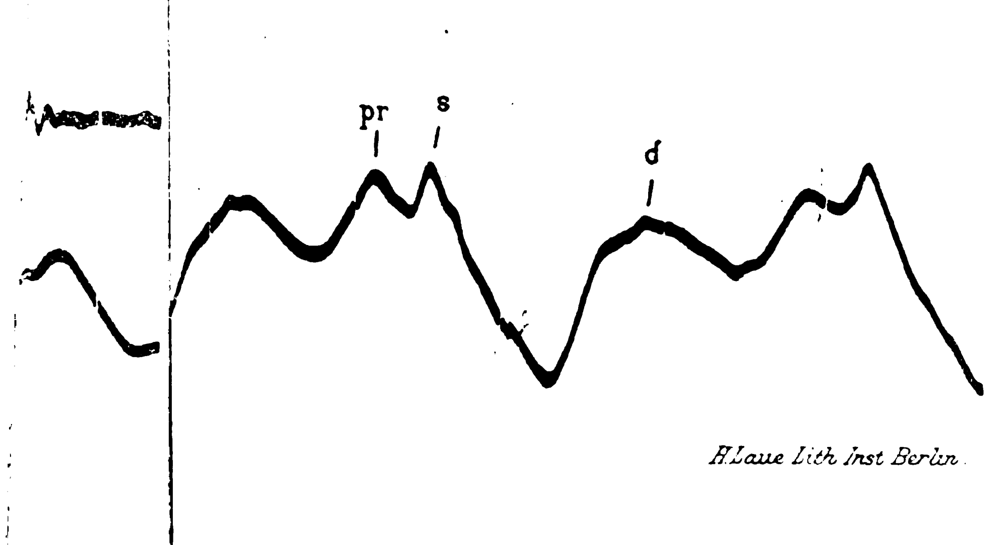
Dafür, dass endlich die experimentelle Pathologie auch bei uns aufhöre, Stiefkind des Hochschulunterrichts zu sein, ist vor und während des Krieges mehrfach eingetreten worden, insbesondere von Virchow's bisherigem Nachfolger, Orth. Es ist dringend zu wünschen, dass das allgemeine Versprechen, dass die nach diesem Kriege nötige Sparsamkeit nicht notwendige Kulturaufgaben schädigen soll, insofern erfüllt werde, als die Errichtung der Universitätsinstitute für experimentelle Pathologie nun endlich, wenigstens allmählich in Angriff genommen wird.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

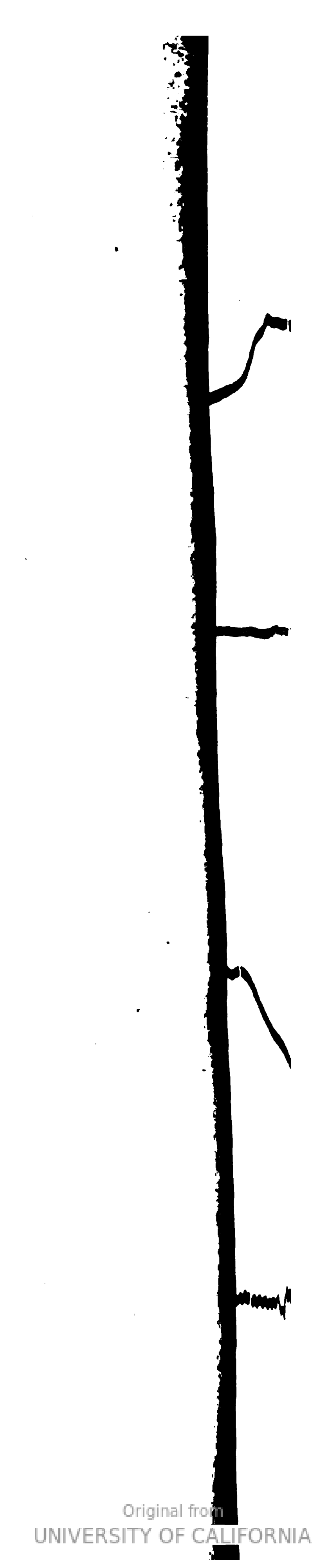
Taf. IV.

d

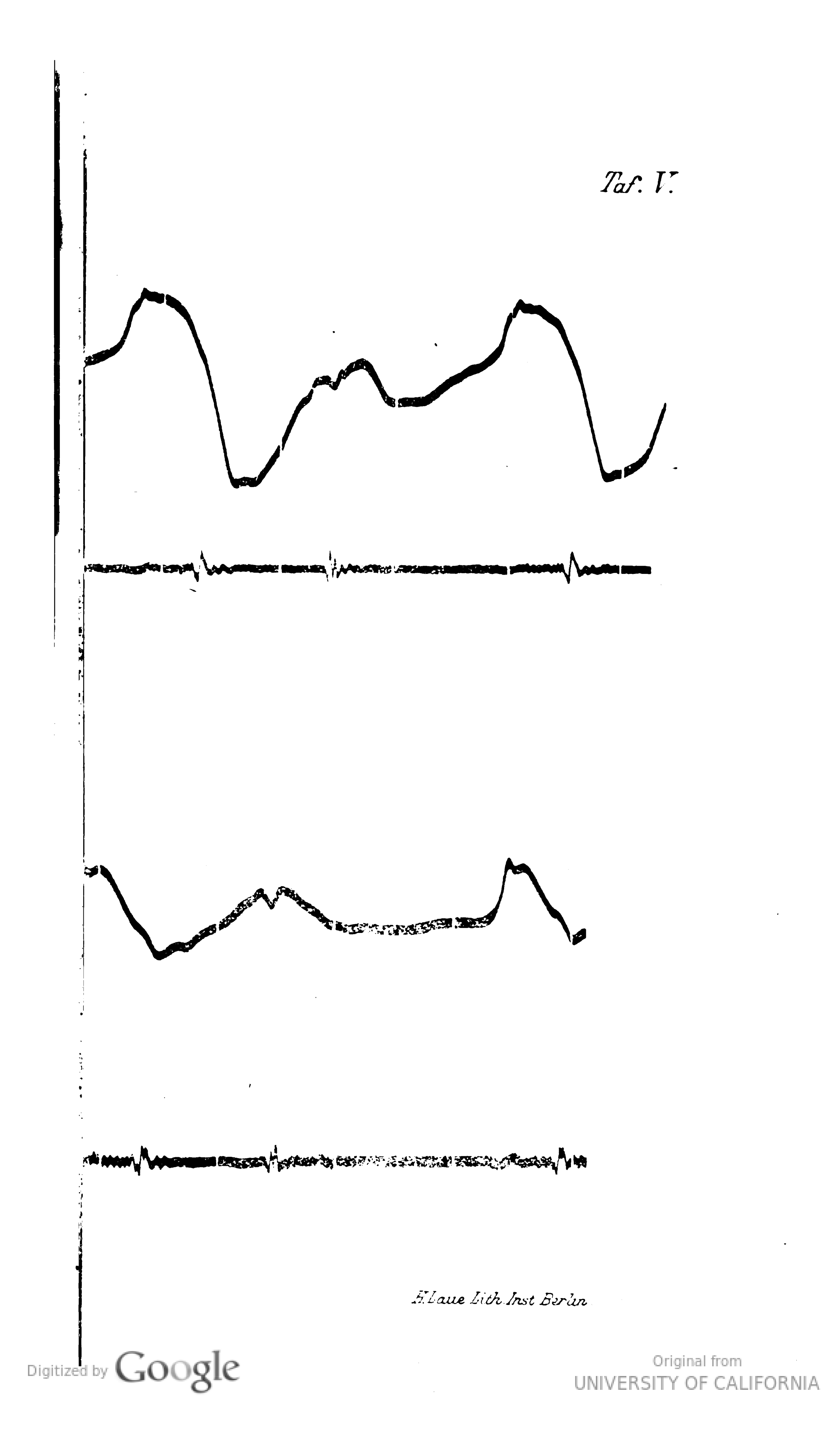




H. Laue Lith. Inst. Berlin.



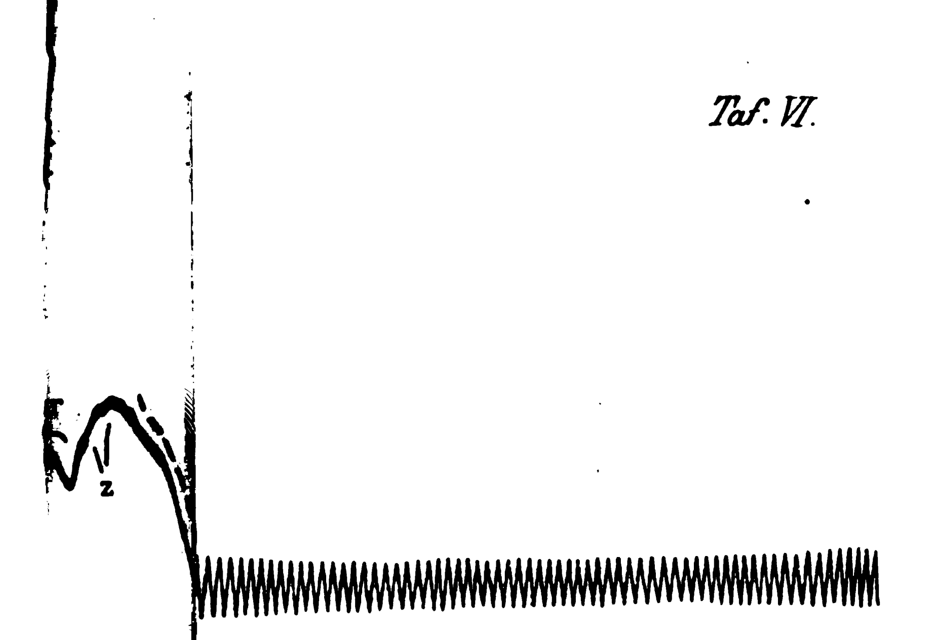
Taf. V.

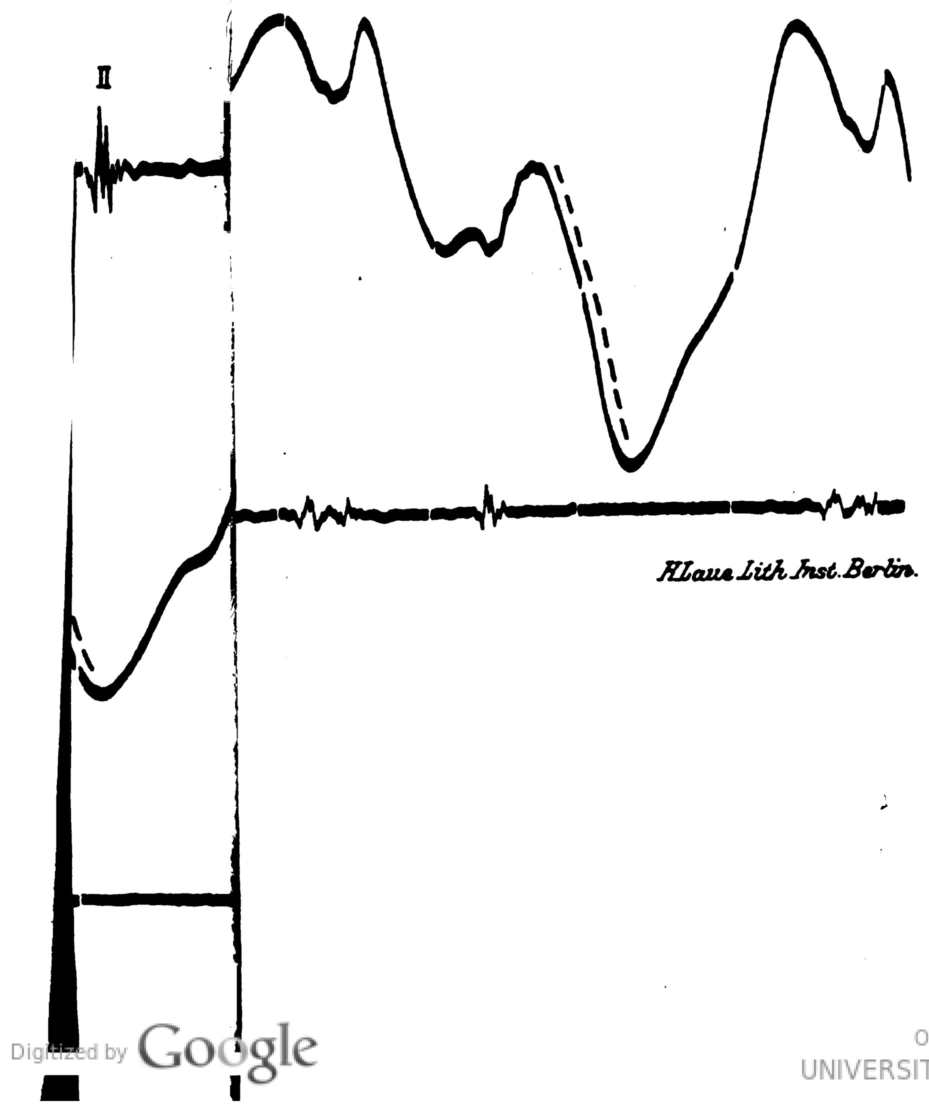


E. Laue Lith. Inst. Berlin.

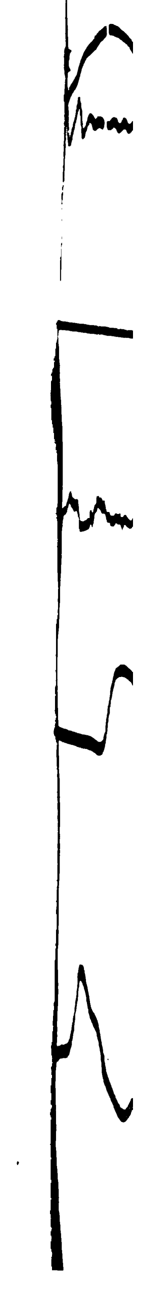


Taf. VI.

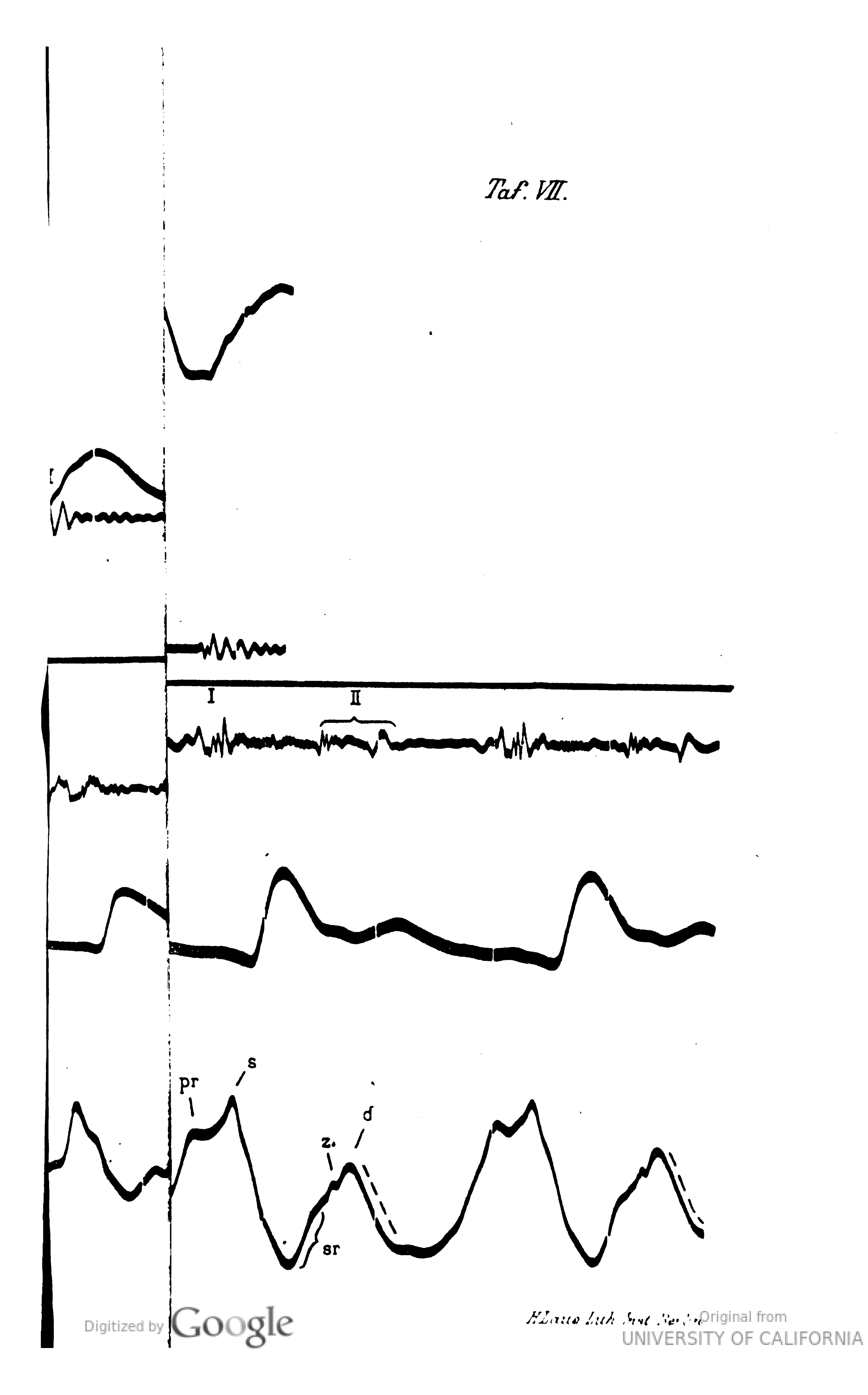




A. Laue Lith. Inst. Berlin.



Taf. VII.



H.Laue lith. Inst. Berlin



X.

Aus der medizinischen Klinik in Giessen (Direktor: Prof. Dr. Voit).

Ueber Rest-N-Anhäufungen in der Muskulatur bei nephrektomierten Hunden und über gesteigerten Eiweisszerfall bei völliger Anurie.

Von

Dr. med. et phil. E. Becher,

Assistenten der Klinik.

Während wir durch zahlreiche Untersuchungen über Rest-N-Ansammlungen im Blut bei Niereninsuffizienz und Anurie genau orientiert sind, ist über das Verhalten des nicht koagulablen Stickstoffes in der Muskulatur nur sehr wenig bekannt[1]). Es ist zu erwarten, dass bei Niereninsuffizienz auch hier eine Anhäufung von Schlackenprodukten stattfindet. Marshall und Davis zeigten, dass der Harnstoff sich in allen Geweben nahezu gleichmässig ansammelt[2]). Da nun die gesamte Muskulatur etwa 45 pCt. des Körpergewichts ausmacht, ist von vornherein zu erwarten, dass dort grosse Mengen von abiuretem Stickstoff angehäuft sind. Im Vergleich zu denselben sind tatsächlich, wie ich durch vergleichende Untersuchungen an mehreren normalen und nephrektomierten Hunden feststellen konnte, die bei völliger Anurie in anderen Organen, Leber, Milz, Darm, Herz, Gehirn und Lunge sich ansammelnden Rest-N-Mengen relativ gering. Dasselbe gilt auch vom Blut, in welchem der nicht koagulable Stickstoff zwar absolut und besonders prozentual wesentlich stärker ansteigt als im Muskelgewebe, welches aber, da es im ganzen doch nur 8 pCt. des Körpergewichts ausmacht, in seiner Gesamtheit erheblich weniger Rest-N aufspeichert als die Muskeln.

Ich habe bei zwei normalen Hunden, die 2—3 Tage gehungert hatten, und bei 10 nephrektomierten 18—48 Stunden nach der Operation Muskulatur und Blut auf ihren Rest-N-Gehalt hin untersucht. Die nephrektomierten Tiere hatten vor der Operation 1—2 Tage gehungert, um Einflüsse der Nahrung auszuschalten. Die operierten Tiere fieberten nachher nicht, so dass auch hierdurch keine Stoffwechselveränderung eintreten konnte. Im Blut habe ich ausserdem noch den Harnstoff-N nach dem Bromlauge-Verfahren, das Indikan nach Haas, das Kreatinin nach dem Pikrinsäure-Kolorimetrie-Verfahren und die Harnsäure nach der Phosphorwolframsäure-Kolorimetrie-Methode bestimmt. Der Rest-N im Muskel wurde teils bei Fällung mit Zinksulfat in saurer Lösung und

1) Siehe Schmidt, Inaugural-Dissertation. Giessen 1908.

2) Marshall und Davis, Journal of Biological Chemistry. 1914. Vol. 18.



teils nach nochmaliger Fällung mit Uranylazetat bestimmt. Das letztere Fällungsmittel wurde auch bei den Rest-N-Bestimmungen im Blut verwandt[1]). Die Resultate der Untersuchungen sind aus der Tabelle 1 zu ersehen.

Tabelle 1.

Nummer	Tage vor d. Nephrektomie gehungert	Zeit nach der Nephrektomie	Gewicht	Blut mg in 100 ccm					mg Rest-N in 100 g Muskel		Zunahme des Rest-N gegen den durchschnittlichen Normalwert					
											im Blut		im Muskel			
													Zinksulfatfällung		Uranfällung	
		Std.	kg	Rest-N	Bromlauge-N	Indikan	Kreatinin	Harnsäure	Zinksulfatfällung	Uranfällung	absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt.
1	3 } Vor d. Töten	} Nicht nephrektom.	7,8	21,06	14,47	—	2,05	4,03	315,90	286,41	—	—	—	—	—	—
2	2 }	}	7	31,59	25,88	0,163	1,80	—	308,88	273,78	—	—	—	—	—	—
3	1	18	8	145,08	87,32	0,51	7,0	9,39	379,08	336,96	118,75	451,00	66,69	21,34	56,86	[illegible]
4	1	24	17	96,52	68,50	—	—	—	403,65	—	70,19	266,58	91,26	29,21	—	—
5	1	24	16	87,75	51,13	—	—	—	408,56	—	61,42	233,27	96,17	30,78	—	[illegible]
6	2	24	10	108,81	82,69	0,843	7,125	8,6	398,73	328,53	82,48	313,25	86,34	27,63	[illegible]	[illegible]
7	1	33	11	167,60	107,53	—	—	—	469,50	363,03	141,27	536,53	157,11	50,29	[illegible]	[illegible]
8	2	34	9	147,42	81,45	1,55	9,0	—	445,77	383,29	121,09	459,89	133,38	42,69	[illegible]	[illegible]
9	2	39	19	171,94	156,38	1,56	11,12	—	505,45	391,76	145,61	553,02	193,06	61,80	[illegible]	[illegible]
10	2	39	28,6	153,04	94,97	—	7,14	—	442,70	362,22	126,71	481,23	130,31	41,71	[illegible]	[illegible]
11	1	42	20	194,80	125	—	—	—	459,85	—	168,47	639,84	147,46	47,20	—	[illegible]
12	1	48	15	187,78	122,75	—	—	—	492,63	—	161,45	613,17	180,24	57,69	—	[illegible]

Normalerweise enthält das Muskelgewebe erheblich mehr nicht fällbaren Stickstoff als das Blut. Bei einfacher Fällung mit gesättigter Zinksulfatlösung sind die Werte noch höher als bei nachheriger Fällung mit Uranylazetat. Bei den nephrektomierten Tieren ist der Gehalt des Blutes und der Muskulatur an Rest-N ein höherer als bei den normalen. Ebenso steigen im Blut die anderen Retentionsprodukte an. Dabei ist aber der absolute und besonders der prozentuale Anstieg im Blut ein stärkerer als im Muskel. Bei einfacher Fällung mit Zinksulfatlösung ist die absolute Zunahme des Rest-N in der Muskulatur ungefähr gleich der des Blutes. Sonst ist aber der Anstieg im Blut stärker, das gilt besonders bei den durch nochmalige Fällung mit Uranylazetat erhaltenen Werten, welche insofern wichtiger sind, als die hierzu verwandten Filtrate sich allen Eiweissreagentien gegenüber als völlig eiweissfrei erweisen, während bei einfacher Fällung mit gesättigter Zinksulfatlösung die Filtrate mit empfindlichen Eiweissreagentien noch leichte Trübungen ergeben. Da normalerweise der Rest-N-Gehalt des Blutes äusserst gering im Vergleich zu dem des Muskels ist, ist der prozentuale Anstieg im letzteren natürlich erst recht gering im Vergleich zu dem des Blutes. Trotz der starken Zunahme im Blut bei völliger Anurie ist aber der Rest-N-Gehalt desselben auch dann noch wesentlich geringer als der des Muskels, weil eben der letztere an und für sich grosse Mengen N-haltiger Extraktivstoffe beherbergt. Wichtiger als der ganze Gehalt an nicht fällbarem Stickstoff

1) Ich werde auf die Technik an anderer Stelle näher eingehen.

ist die Zunahme nach der Nephrektomie, da allein dieser Teil vom Rest-N auf Retention von N-haltigen Schlacken zurückzuführen ist.

Ich habe dann ausgerechnet, wieviel Rest-N bei den einzelnen Tieren in der gesamten Blut- und Muskelmenge nach der Nephrektomie angehäuft worden ist, wobei die Muskulatur zu 45 und das Blut zu 8 pCt. des Körpergewichts angenommen wurde. Es zeigt sich dabei, wie aus Tabelle 2 näher zu ersehen ist, dass in der gesamten Muskulatur des Körpers wesentlich mehr Rest-N angehäuft wird als in der Gesamtblut-

Tabelle 2.

Nummer	Gewicht	Gesamtblutmenge 8 pCt. d. Körpergew.	Gesamtmuskelgewicht 45 pCt. d. Körpergewichts	Rest-N-Zunahme in 100 Blut	Rest-N-Zunahme in 100 Muskel		Rest-N-Zunahme in der Gesamtblutmenge	Rest-N-Zunahme in der gesamten Muskulatur		Rest-N-Zunahme im gesamten Blut und Muskelgewebe		In derselben Zeit unter normalen Verhältnissen im Harn ausgeschiedener Stickstoff
					Zinksulfatfällung	Uranfällung		Zinksulfatfällung	Uranfällung	Zinksulfatfällung des Muskels	Uranfällung des Muskels	
	kg	ccm	g	absolut	absolut	absolut						
3	8	640	3600	118,75	66,69	56,86	760,00	2400,84	2045,96	3160,84	2805,96	2800
4	17	1360	7650	70,19	91,26	—	954,58	6981,39	—	7935,97	—	—
5	16	1280	7200	61,42	96,17	—	786,18	6924,24	—	7710,42	—	—
6	10	800	4500	82,48	86,34	48,43	659,84	3885,30	2179,35	4545,14	2839,19	3600
7	11	880	4950	141,27	157,11	82,93	1243,18	7776,95	4106,04	9020,13	5349,22	5445
8	9	720	4050	121,09	133,38	103,19	871,78	5401,89	4179,20	6273,67	5050,98	4590
9	19	1520	8550	145,61	193,06	111,66	2213,27	16506,63	9546,93	18719,90	11760,20	9568
10	28,6	2288	12870	126,71	130,31	82,12	2899,12	16770,90	10568,84	19670,02	13467,96	12084
11	20	1600	9000	168,47	147,46	—	2695,52	13271,40	—	15966,92	—	—
12	15	1200	6750	161,45	180,24	—	2162,88	12166,20	—	14329,08	—	—

menge. Auch die in anderen Organen angehäufte Rest-N-Menge ist gering im Verhältnis zu der der Muskulatur. Dieselbe stellt im Tierkörper den Hauptstapelplatz für den nicht fällbaren Stickstoff der Eiweissschlackenprodukte dar. Ich habe dann in Tabelle 2 auch ausgerechnet, wieviel abiureter Stickstoff in der gesamten Blut- und Muskelmenge bei den einzelnen Hunden in der angegebenen Zeit nach der Nephrektomie sich angesammelt hatte. Wenn man diese Summe vergleicht mit der von gleich schweren Hunden im Hungerzustande in derselben Zeit und überhaupt unter denselben Bedingungen durch den Harn ausgeschiedenen Stickstoffmenge, so ergibt sich, dass bei Nr. 3, 6 und 7 diese Mengen ungefähr gleich oder die im Urin ausgeschiedene etwas grösser ist. Dabei ist die im Muskel bei Fällung mit Uranylazetat erhaltene Rest-N-Menge berechnet. Nimmt man den allein mit Zinksulfat nicht koagulablen Stickstoff bei der Berechnung an, so übersteigt bei allen Versuchen die in Muskeln und Blut nach der Nephrektomie aufgestapelte Rest-N-Menge bei weitem die im Hungerzustande mit dem Urin ausgeschiedene. Bei Nr. 8, 9 und 10 trifft das auch zu, wenn man bei der Berechnung den durch nochmalige Fällung mit Uranylazetat nicht koagulablen Stickstoff zugrunde legt. Jedenfalls geht aus den Zahlen der Tabelle 2 hervor, dass bei den nephrektomierten Hunden entschieden mehr N-haltige Schlackenprodukte gebildet werden als unter sonst gleichen Bedingungen

von einem Hungerhund. Selbst wenn die beiden Zahlen annähernd gleich sind, gilt dieser Satz, da ja ausser in der Muskulatur noch in allen anderen Geweben Anhäufungen von abiuretem Stickstoff stattfinden. Blut und Muskeln machen zusammen erst 53 pCt. des gesamten Körpergewichts aus. Ausserdem werden bei völliger Anurie N-haltige Schlackenprodukte durch die Sekrete des Magendarmkanals ausgeschieden[1]). Bei nephrektomierten Hunden findet nach diesen Berechnungen tatsächlich ein verstärkter Eiweisszerfall statt. Die im Harn ausgeschiedenen N-Mengen sind teils bei denselben Hunden vor der Nephrektomie bestimmt, teils aus einer Tabelle von Rubner über N-Ausscheidung bei Hungerhunden[2]) entnommen. Ich habe dabei immer die höchsten Werte genommen, so dass wohl auch deshalb die Differenz gegenüber den im Körper angehäuften Rest-N-Mengen durchschnittlich noch etwas grösser ist. Durch Temperaturerhöhung der Hunde oder durch Zugrundegehen von Eiweiss durch die Nierenexstirpation kann dieser Mehrzerfall nicht erklärt werden. Wahrscheinlich führt die urämische Retention selbst zu vermehrtem Zerfall von Körpereiweiss. In der Literatur liegen einige hierfür sprechende Beobachtungen vor[3]).

Zusammenfassung der Resultate: In der Muskulatur befindet sich normalerweise viel mehr nicht koagulabler Stickstoff als im Blut. Nach der Nephrektomie steigt der Rest-N im Blut etwas stärker an als in der Muskulatur. Das gesamte Muskelgewebe des ganzen Körpers speichert dabei aber erheblich mehr Rest-N auf als die Gesamtblutmenge. Die im Blut und in den Muskeln bei völliger Anurie sich ansammelnden Mengen von nicht koagulablem Stickstoff sind ebenso gross und meistens sogar grösser als die in derselben Zeit vom nicht nephrektomierten Tier im Hungerzustande ausgeschiedenen. Das deutet auf einen nach der Nephrektomie stattfindenden vermehrten Eiweisszerfall hin.

---

1) Soetbeer, Verhandl. des 26. Kongresses für innere Med. Wiesbaden 1909.

2) Zitiert nach Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. S. 146.

3) Siehe Volhard in Mohr-Staehelin's Handbuch. Bd. 3. Teil 2. S. 1321.

Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit war als erste meiner Arbeiten über den Rest-N-Gehalt der Gewebe abgeschlossen. Ihre Drucklegung hat sich durch verschiedene Umstände verzögert, so dass andere über dieses Thema handelnde und später fertiggestellte Arbeiten an anderer Stelle früher erschienen sind.

XI.

Aus dem pharmakologischen und physiologisch-chemischen Institut der Universität Rostock (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kobert).

Ueber die Wirkung der Saponine und Sapogenine auf das isolierte Kaltblüterherz.

Von

Privatdozent Dr. **Fritz Weinberg,**

Oberarzt der medizinischen Klinik.

Das Wort „Saponin“ wurde zuerst von Schrader 1808 gebraucht im Sinne von „wirksamer Extraktivstoff“. Den Begriff „Saponin“ in dem jetzt verstandenen Sinne hat nach deutscher Ansicht Gmelin zur Anwendung gebracht. Nach der Meinung französischer Autoren gebührt dieses Verdienst jedoch Bussy, der auch als erster den Glykosidcharakter der Saponine erkannt haben soll. Noch bis in die siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts hielt man die glykosidischen Saponine der verschiedenen Drogen für identisch, so noch Gg. Dragendorff und sein Schüler Christophsohn.

Erst durch die Untersuchungen Kobert's wurde der Nachweis erbracht, dass es recht verschiedene Saponine gibt, so dass dieses Wort wieder ein Sammelbegriff geworden ist. Als Saponine oder Saponinsubstanzen bezeichnet Kobert eine zahlreiche Glieder umfassende Gruppe optisch aktiver, dauernd kolloider oder wenigstens in Lösungen leicht kolloid werdender stickstofffreier Glykoside, die in neutralen wässrigen Lösungen stark schäumen, auf Blutkörperchen hämolytisch wirken oder wenigstens hämolytisch wirkende Komplexe in sich schliessen.

Saponine kommen nach einer Zusammenstellung Kobert's in über 60 Pflanzenfamilien vor und zwar verteilen sie sich sowohl auf Gefässkryptogamen als auf Monokotyle und Dikotyle. Im Tierreich sind durch Faust zwei Saponine im Schlangengift nachgewiesen worden: das Ophiotoxin und das Crotalotoxin. Zu der von Kobert schon vor mehr als 20 Jahren aufgestellten Annäherungsformel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ passen jetzt schon mehr als 40 Saponine. Eine zweite Reihe von Saponinen hat die Formel $C_nH_{2n-16}O_{28}$; zu dieser Gruppe gehört das Digitonin.

Die Saponine sind Zellgifte. Bringt man sie mit isolierten Zellen in Berührung, so verbinden sie sich chemisch mit den Lipoiden der Zellen und schädigen das Aussehen und die Funktion dieser Zellen. Neben ihrer Wirkung auf Haut, Schleimhäute, Zentralnervensystem usw. hat besonderes Interesse ihre Wirkung auf das Blut gewonnen. Sie wirken, wie vorher schon gesagt wurde, fast ausnahmslos, oft noch in sehr grossen Verdünnungen hämolytisch auf die roten Blutkörperchen.



Dies hat zuerst Kobert 1887 bei den aus der Cortex Quillajae Saponariae stammenden zwei Saponinen gefunden. Bei einigen, wie bei dem neutralen Guajakrindensaponin und bei dem Glyzyrrhizin des Süssholzes haben erst die Zersetzungsprodukte, d. h. die sogen. Anfangssapogenine, hämolytische Eigenschaften.

Die Wirkung auf den Skelettmuskel und Herzmuskel ist die gleiche: beim Um- oder Durchspülen mit Saponin stirbt er ab mit Undeutlichwerden der Streifung. Nimmt man aber beim Herzmuskel die Lösung verdünnt genug, so „kann ein an die Digitalinvergiftung erinnerndes Wirkungsbild eintreten" (Kobert). Die eigentlichen Saponine rechnet man nicht zu der Gruppe des Digitalins. Es haben jedoch das Digitalein, besonders das von Kraft daraus abgeschiedene Gitalin, sowie das Helleborein die Eigenschaften der beiden Gruppen, so dass sie, wie Kobert sagt, als die Bindeglieder zwischen beiden Gruppen zu bezeichnen sind.

Die Reaktion der Saponine ist nach Kobert teils neutral, teils sauer. Die sauren sind mit Ausnahme der Quillajasäure in Wasser unlöslich, wohl aber lösen sich ihre Alkalisalze in Wasser. Zu den sauren Saponinen gehören ausser den in Pflanzen präformierten auch die ersten Umwandlungsprodukte der Saponine bei der Hydrolyse. Diese nennt Kobert sekundäre Glykoside oder Anfangssapogenine, d. h., die bei weiterer Spaltung nochmals Zucker und ein anderes Sapogenin abgeben, nämlich ein Aglykon, Kobert's Endsapogenin, das in manchen Fällen sogar ein Endsapogeningemisch ist, d. h. aus zwei chemisch verschiedenen Stoffen besteht. Während die Endsapogenine meist in kohlensauren Alkalien unlöslich und daher unwirksam sind, gilt dies nicht von den Anfangssapogeninen. Die Chemie hat sich bisher fast nur mit den Endsapogeninen beschäftigt; die Formeln der Anfangssapogenine sind unerforscht.

Es gibt eine ganze Reihe Darstellungs- und Trennungsmethoden der Saponine, von denen ich nur die älteste, die Alkoholmethode, dann die von Kobert angegebene Methode, die Methode des Aussalzens, die Methode des Ausschüttelns mit 90proz. Phenol, mit Isobutyl- oder Amylalkohol, endlich die Bleimethode nenne. Letztere verstattet die Trennung z. B. der beiden Saponine der Quillajarinde, der Quillajasäure und des Quillajasapotoxins.

Für wasserlösliche neutrale Saponine gibt sich die Bildung der Anfangssapogenine (bei der Erhitzung mit 1—2proz. Schwefel- oder Salzsäure) dadurch kund, dass die bis dahin klare Lösung sich stark trübt, und dass sich beim Abkühlen eine dicke Gallerte abscheidet, deren Filtrat bei weiterem Erhitzen keine Abscheidung mehr liefert. Diese Gallerte wird durch Dekantieren mit kaltem destilliertem Wasser gewaschen bis fast zum Verschwinden der sauren Reaktion und dann in physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von NaOH oder von Na_2CO_3 neutral gelöst und wieder auf das ursprüngliche Volumen gebracht, so dass also z. B. eine 1proz. Saponinlösung eine Anfangssapogeninlösung liefert, von der jeder Kubikzentimeter 10 mg Saponin entspricht. In Wahrheit enthält eine solche Lösung natürlich stets weniger Substanz,



nämlich etwa 5—7 mg. Bei den sauren Saponinen gibt es, da sie in saurem Wasser unlöslich sind, für die Anfangssapogeninbildung kein äusseres Erkennungszeichen. Sie wurden deshalb 1—2 Stunden lang analog zerkocht und dann der abgespaltene Zucker abfiltriert und die unlösliche Masse auf dem Filter von neuem gelöst.

Vergleicht man die hämolytische Kraft der Saponine mit der ihnen entsprechenden Menge der Anfangssapogenine, so ergibt sich meist, dass sie geringer ist. Es gibt aber auch einzelne Anfangssapogenine, die an Wirkungsintensität auf Blut ihren wenig wirksamen Muttersubstanzen überlegen sind. Endlich ist theoretisch recht bemerkenswert, dass die ganz wirksamen oben schon genannten zwei Saponine wirksame Sapogenine liefern. Einige Sapogenine, die bei Anwesenheit von Kochsalz wenig löslich sind, wirken unter gewissen Umständen agglutinierend.

Während die hämolytische Wirkung der Saponinsubstanzen besonders von Kobert und seinen Schülern eingehend studiert worden ist, existieren über die Wirkung der Sapogenine auf das ausgeschnittene Herz noch wenig Versuche und mit zum Teil widersprechenden Resultaten, über die der Sapogeninsubstanzen überhaupt noch keine. Wir werden bei jedem einzelnen unserer Versuche über die der Autoren berichten, so dass hier nur eine kurze Zusammenfassung sich vernotwendigt.

Kobert hat am Froschherz, das am Williams'schen Apparat mit Ringer'scher Lösung gespeist wurde, mit quillajasaurem Natrium gearbeitet und noch bei genügender Konzentration eine stark lähmende Wirkung gefunden. Schon er beobachtete, dass bei stärkerer Verdünnung eben dieses Saponin umgekehrt auf den Herzmuskel einen Reiz ausübt, also zunächst nicht abschwächend wirkt.

Pachorukow arbeitete mit Quillajasapotoxin, Saponin von Merck, d. h. Saponalbin der weissen Seifenwurzel und mit Quillajasäure, indem er als Durchströmungsflüssigkeit des Herzens am Williams-schen Apparat ein Gemisch von 1 Teil defibriniertem Blut und 4 Teilen 0,75 proz. NaCl-Lösung benutzte. Auch hier war fast immer bei starker Konzentration sofort Stillstand oder Abschwächung, in geringer Konzentration eine Verstärkung der Herztätigkeit zu beobachten.

Atlass untersuchte das Senegin. Auch er benutzte zur Durchströmung am Williams'schen Apparat 1 Teil Blut und 4 Teile 0,75 proz. NaCl-Lösung.

Ueber Cyclamin arbeitete Tufanow. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte er 1 Teil Blut und 2 Teile 0,75 proz. Kochsalzlösung. In einer so starken Konzentration wie 1 : 500 hört die Arbeit des Herzmuskels in 1 Minute auf; noch bei einer Verdünnung von 1 : 20000 wird das Pulsvolumen innerhalb 15 Minuten fast Null.

Kruskal bekam mit 10 mg selbstdargestelltem Saponalbin in 50 ccm Rinderserum als Spülflüssigkeit sofort Stillstand des isolierten Froschherzens. In einer Reihe weiterer Versuche fand er, dass diese Substanz bei weiterer Verdünnung zuerst einen Reiz und dann erst Lähmung hervorruft. Das Sapindussapotoxin in Dosis von 60 mg auf 50 ccm Blutmischung wirkte schädigend auf die Herztätigkeit. Nach Versuchen desselben Autors setzt das Chamaelirin der Helonias divica

in einer Menge von 250 mg auf 50 ccm Durchströmungsflüssigkeit (Katzenblut-Kochsalzlösung) die Herztätigkeit herab, ohne sie völlig aufzuheben. Bei seinen Versuchen mit Agrostemmasaponin verwendete Kruskal als Durchströmungsflüssigkeit ein Gemisch von 2 Teilen defibriniertem Rinderblut und 3 Teilen 0,75 proz. Kochsalzlösung. Auch hier wurde bei bestimmter Konzentration ein Reiz ausgeübt, der bei weiterem Zufügen der Substanz eine Schwächung des Herzens herbeiführte.

W. von Schultz arbeitete mit Parillin, Sarsasaponin, Smilasaponin und Saporubin. Auch hier ging überall der Giftwirkung bei grosser Verdünnung eine Reizwirkung voraus.

Kakowski arbeitete am Warm- und Kaltblüterherzen mit Digitonin und Guajaksaponinsäure (Merck). Digitonin Kiliani wirkt an Kalt- und Warmblüterherzen noch in Verdünnung von 1 : 100000 schwächend. Stärkere Verdünnungen wurden nicht geprüft. Die Guajaksaponinsäure verbesserte die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens in mittlerer, verschlechterte sie in stärkerer Konzentration.

Alle bisher genannten Autoren sind Schüler Kobert's. Unter Schmiedeberg hat Holste in seinen Untersuchungen zur „Wertbestimmung von Herzmitteln“ auch das Digitonin geprüft. Als Durchströmungsflüssigkeit diente ihm eine Mischung von 1 Teil defibriniertem Rinderblut und 2 Teilen 0,79 proz. Kochsalzlösung am Williams'schen Apparat. Er fand bei 0,3 mg Digitonin auf 50 ccm Nährflüssigkeit innerhalb 60 Minuten keinen Ventrikelstillstand. Das gleiche negative Resultat sah er bei 0,6 und 1,0 mg der Substanz. Nach ihm soll also das Digitonin, und zwar das kristallinische Präparat von Merck, selbst bei einer Konzentration von 1 : 50000 ohne Wirkung sein. Das steht im Widerspruch mit den Resultaten der früheren Untersucher. Der Gegensatz lässt sich erklären, wenn man die Durchströmungsflüssigkeiten beachtet. Kakowski z. B. hat bei seinen Versuchen Ringer'sche Lösung, Holste aber eine Mischung von defibrinirtem Rinderblut und Kochsalzlösung benutzt. Das Blut wirkt durch seinen Cholesteringehalt auf das stark verdünnte Digitonin entgiftend. Hatte doch schon Kruskal durch seine Versuche zeigen können, dass im Serum eine Substanz sich befindet, die die hämolytische Wirkung des Saponins verhindert.

Ransom stellte dann später fest, dass dieser Schutzstoff, das Cholesterin ist. So konnten nach seinen Versuchen 0,75 ccm Hundeserum 2 mg Saponinum pur. alb. Merck so binden, dass eine giftige Wirkung nicht mehr ausgeübt werden konnte. Die relative Immunität der Blutsorten gegenüber Saponin hängt also hauptsächlich von der Menge des im Serum befindlichen Schutzkörpers, des Cholesterins, ab. Wird also als Durchspülungsflüssigkeit ein Gemisch aus Kochsalzlösung und Blut oder Serum genommen, so ist eine reine Saponinwirkung nicht zu erzielen, denn das Saponin wird ja durch das Serum gebunden. Nur so lassen sich die negativen Resultate Holste's erklären. In allen Fällen, in denen die Untersucher ein Gemisch von Kochsalzlösung und Blut oder Serum als Durchspülungsflüssigkeit angewendet haben, mussten relativ starke Saponinkonzentrationen genommen werden, um eine Wirkung zu erzielen. Will man einwandfreie Resultate erhalten, so darf man nur



mit Ringer'scher Lösung arbeiten. Man kann dann sehen, dass selbst bei ganz bedeutender Verdünnung noch eine Saponinwirkung zu erzielen ist.

Neben den Saponinversuchen habe ich noch solche mit Sapogenin angestellt. Es kam mir nicht darauf an, zu erkennen, innerhalb welcher Zeit ein Saponin oder Sapogenin in bestimmter Konzentration Herzstillstand hervorruft. Ich wollte erfahren, ob es nicht bei allen diesen Substanzen einen gewissen Grad der Verdünnung gibt, bei der die Substanz einen Reiz auf das Herz ausübt und erst in grösserer Konzentration schwächend oder tötend wirkt. Es sollte zugleich die Wirkung von Saponin oder Sapogenin auf das isolierte Froschherz verglichen werden.

Die Versuche wurden alle an dem nach Kobert modifizierten Williams'schen Froschherzapparat gemacht, obwohl die gegen diesen Apparat vorgebrachten Einwände mir wohl bekannt sind. Die Flüssigkeit fliesst aus einem Behälter unter mässigem Druck in das Herz und wird herausgepumpt in ein auf einem Stativ stehendes Messgefäss. So lässt sich genau die in der Zeiteinheit (= T.) aus dem Herz herausgepumpte Menge Flüssigkeit (= Q.) bei einer gewissen Zahl von Pulsen (= P.) bestimmen. V. ist das Pulsvolumen. Es wurde stets eine bestimmte Zeit nach Beginn der Durchströmung des Herzens mit Ringer'scher Lösung bis zur Einführung der zu untersuchenden Substanz gewartet, so lange, bis das Herz gleichmässig und gut schlug (dnrchschnittlich 6 bis 10 Minuten). Die erste Zählung erfolgte $^1/_2$ Minute nach Zufügen der betreffenden Substanz, dann folgten die Zählungen in $^1/_2$—1 minütigen Pausen. Da bei allen Versuchen die Technik dieselbe war, erlauben sie sehr wohl, sie unter einander zu vergleichen, während ein Vergleich mit den Versuchen, die z. B. mit der Straub'schen Methodik irgendwo angestellt worden sind, nicht ohne weiteres möglich ist.

1. Versuche mit Digitonin Kiliani.

Wir finden im Digitalissamen neben der Hauptsubstanz, dem Digitalin, auch ein Saponin bzw. Saponingemisch, das Digitonin. Die Formel für das Digitonin lautet nach Kiliani entweder $C_{54}H_{92}O_{28}$ oder $C_{55}H_{94}O_{28}$. Die endgültige Feststellung der letzteren Formel als der richtigen stammt von Windaus. Kobert und mit ihm Kraft nehmen 2 Digitonine an: Digitoninum insolubile Kiliani $C_{55}H_{94}O_{28}$ und Digitoninum solubile Schmiedeberg $C_{51}H_{81}O_{28}$. Zur Darstellung des reinen Digitonins aus dem Handelsprodukt benutzt man das Digitonincholesterid, dessen Herstellung zuerst Windaus geglückt ist,

$$\underbrace{C_{55}H_{94}O_{28}}_{\text{Digitonin}} + \underbrace{C_{27}H_{45}OH}_{\text{Cholesterin}} = \underbrace{C_{82}H_{140}O_{29}}_{\text{Digitonincholesterid}}$$

als Zwischensubstanz, aus der dann das Cholesterin wieder entfernt wird. Für das Schmiedeberg'sche Digitonin fehlt diese Reindarstellung noch. Kraft hat im Gegensatz zu Kiliani aus den Blättern ein unlösliches Saponin in Mengen von 0,1 pCt. isoliert. Er erklärte es, trotzdem es in verschiedenen Eigenschaften abweicht, für identisch mit dem Kiliani-



schen. Regenauer bestreitet diese Identität, weil sich das Kraft'sche unlösliche Digitalisblättersaponin als unwirksam erwiesen hat. Aus den Blättern hat Kraft dann auch noch ein wasserlösliches Saponin (Digitsaponin) gewonnen, das er als identisch mit dem Schmiedeberg'schen Digitonin hinstellt. Dieses Saponin zeigt aber nach den Versuchen von Regenauer im Gegensatz zum Schmiedeberg'schen Saponin absolut keine hämolytische Wirkung. Regenauer fand also die Kraft'schen Saponine, d. h. das lösliche Digitsaponin und das unlösliche Digitalisblättersaponin, frei von hämolytischen Eigenschaften, dagegen wirkten bei ihm die Sapogenine der Blätter hämolytisch.

In seinen Herzversuchen hat Kakowski in einer Lösung von 1 : 100 Digitonin Kiliani ein allmähliches Sinken der Zahl der Kontraktionen gefunden. Es zeigt sich bei seinen Versuchen kein Unterschied in der Wirkung auf das ausgeschnittene Kalt- oder Warmblüterherz. Atropin hob die Verlangsamung nicht auf. Diese hängt also ab von der Abschwächung der Herztätigkeit, nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates.

Unser Digitonin stammt noch aus der Zeit vor der Entdeckung des Gitonins, das später aus dem Digitonin abgeschieden wurde. Unser Präparat ist also gitoninhaltig. Die hämolytische Kraft dieses Digitonins wurde von Bäck in unserem Institute geprüft und für fünf verschiedene Blutarten als sehr stark befunden. Sie betrug 1 : 100000 — 1 : 160000; die des Gitonins wurde von Kobert aber als noch stärker erkannt.

Versuch I (Rana temporaria, männl.).

	T.	Q.	P.	V.	
2^{59}					
3^{01}	$(-^{02})$	7,0	41	0,1707	
3^{03}	$(-^{02})$	6,1	28	0,2178	
3^{05}	$(-^{06})$	6,2	27	0,2296	
$3^{06,5}$	$(-^{07,5})$	5,8	25	0,2320	
3^{08}	$(-^{09})$	6,3	29	0,2172	
$3^{09,5}$	$(\ 0^{10,5})$	7,4	34	0,2058	
3^{11}	$(-^{12})$	7,3	33	0,2212	
3^{12}					3^{12} Zufügen von 1 ccm Digitonin (1 ccm = 1 mg Digitonin).
3^{13}		4,3	35	0,1228	Die Kontraktionen folgen sich anscheinend rascher aufeinander. Systole aber kleiner. Die Kontraktionen laufen wellenförmig von der Basis zur Spitze. 3^{14} steht die Herzspitze still. Die Kontraktionen werden immer schwächer; das Herz steht still; nur der Herzteil links oben schlägt klein und schwach und ohne auszutreiben für sich weiter.
3^{15}	Ringer'sche Lösung.				
3^{20}					3^{20} Spitze still. Teil links oben schlägt rascher und regelmässig.
3^{27}		0,3	16	0,0187	

Versuch II (Rana temporaria, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{18}				
4^{19}	8,5	58	0,1465	
$4^{20,5}$	8,9	57	0,1560	
4^{21}				
4^{23}	9,2	57	0,1614	4^{23} Zufügen von 2 Tropfen Digitonin = + 0,1 mg
$4^{25,5}$	9,1	57	0,1596	
4^{27}				4^{27} Zufügen von 2 Tropfen Digitonin = + 0,1 mg.



T.	Q.	P.	V.	
4^{28}	9,4	57	0,1649	
4^{30}	9,5	57	0,1666	
4^{32}	9,3	55	0,1690	
$4^{33,5}$				$4^{33,5}$ + 4 Tropfen = + 0,2 mg.
4^{35}	8,2	54	0,1518	
4^{37}	6,8	53	0,1283	Die Kontraktionen beginnen wellenförmig von der Basis zur Spitze zu verlaufen. Bei Zufügen von noch 4 Tropfen = 0,2 mg (also im ganzen Konzentration 8 : 1 Million = 0,4 mg Digitonin) sieht man die Herzspitze still stehen und dann nur noch links oben an der Kammer Kontraktionen.

Versuch III (Rana temporaria, weibl.) Ziemlich kleines Herz.

T.	Q.	P.	V.	
4^{22}				
4^{25}	3,1	18	0,1722	
4^{27}	3,0	15	0,20	
4^{29}	3,4	16	0,2125	
4^{31}				4^{31} + 1 ccm Digitonin Kiliani (Verd. 1 : 7200) in 1 ccm = 0,1 mg.
4^{34}	6,0	38	0,1578	
4^{36}	5,2	36	0,1444	
4^{38}	3,4	33	0,1030	
4^{40}				4^{40} + 1 ccm (= 0,1 mg).
4^{41}	2,4	30	0,080	
4^{42}				4^{42} Ringer'sche Lösung.
4^{44}	3,0	25	0,120	
4^{46}	1,8	19	0,0977	Herz stirbt ab.

Versuch IV (Rana temporaria, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
1^{01}				
1^{02}	6,6	49	0,1346	
1^{04}	7,6	49	0,1551	
1^{06}	7,8	49	0,1591	
$1^{07,5}$				+ 2 ccm Digitonin Kiliani (= 0,2 mg; Konzentration 4 : 1 Million).
1^{09}	8,1	52	0,1557	
1^{11}	8,2	49	0,1673	
1^{14}	8,4	49	0,1714	
1^{16}				+ 1 ccm Digitonin Kiliani (0,1 mg).
1^{17}	8,3	47	0,1765	
1^{19}	7,1	44	0,1609	1^{19} Herzspitze schnürt sich ab; blass; Wellenbewegung von der Basis bis zur abgeschnürten Spitze.
1^{21}	3,5	45	0,0777	1^{21} Herzspitze vollkommen abgeschnürt. Arhythmie: Nach jeder kräftigen Systole eine schwache, bei der nur der Herzteil r. o. schlägt.
1^{23}				1^{23} Ringer'sche Lösung: Ohne Effekt. Herz in Krampfstellung; nur r. o. vereinzelt unregelmässige Zusammenziehungen.

Versuch V (Rana temporaria, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{09}				
3^{10}	6,4	48	0,1333	
3^{12}	7,2	48	0,150	
3^{14}	8,5	46	0,1847	
3^{16}				3^{16} + 1 ccm Digitonin Kiliani = 0,1 mg; enorme Verstärkung der Systole, grosse Ausdehnung der Diastole.
3^{17}	12,8	45	0,2844	
3^{19}	13,0	46	0,2826	
3^{21}	13,3	44	0,3022	
3^{23}				3^{23} + 1 ccm = 1 mg.
3^{24}	13,3	42	0,3166	

T.	Q.	P.	V.	
3^{26}	13,7	42	0,3261	
3^{28}	13,6	40	0,340	
3^{30}				3^{30} + 1 ccm = 0,1 mg.
3^{31}	14,0	40	0,350	
3^{33}	13,8	42	0,3285	
3^{36}	10,6	43	0,2465	3^{36} Herzspitze schnürt sich ab.
|				3^{37} Herzspitze abgeschnürt, unbeweglich.
3^{45}	4,8	30	0,160	3^{45} Linke Seite abgeschnürt.
				$3^{46,5}$ Ringer'sche Lösung. Spitze bewegt sich wieder etwas, geringe arhythmische Bewegung.
				3^{48} + 2 ccm Digitonin Kiliani. Sofort schlägt das Herz kräftiger, aber ungleichmässig und lässt sofort nach.

Die Versuche, von denen hier nur die wichtigsten angeführt sind, geben ein einheitliches Bild.

Bei Zufügen von 1 mg Digitonin Kiliani zu 50 ccm Ringer'scher Lösung (D. K. also in Konzentration von 2 : 100000) tritt eine sofortige Schwächung des Herzens ein; die Menge der durchgetriebenen Flüssigkeit nimmt innerhalb 1 Minute ab von 7,3 ccm auf 4,3 ccm bei gleichbleibender Kontraktionszahl (vielleicht ist die Pulsfrequenz anfangs vermehrt). Wir sehen hier den Vergiftungsverlauf in der gleichen Weise vor sich gehen wie bei den späteren Versuchen mit verdünnten Lösungen, nur gleichsam stark zusammengedrängt. Die Systole verläuft in Wellenbewegungen, die von der Herzbasis zur Spitze ab laufen. 2 Minuten nach Zufügen des Saponins ist die Herzspitze abgeschnürt, unbeweglich. Die Kontraktionen werden schwächer. Nach 2—3 Minuten steht das Herz still; nur an der linken Basishälfte sieht man schwache ohnmächtige Bewegungen. Ringer'sche Lösung vermag nur ganz wenig das Herz anzutreiben; die Spitze bleibt unbeweglich.

Bei Zufügen von 2 Tropfen = 0,1 mg D. K. auf 50 R. L. (Konzentration von 2 : 1 Million) finden wir eine ganz geringe Vermehrung von Q, während P gleichbleibt. Diese Verstärkung wird deutlicher bei weiterem Zufügen von 0,1 mg D. K. (nach 5 Minuten scheinen Q und P etwas nachzulassen, P mehr als Q, deshalb V doch noch etwas grösser). Aber nach Einlauf weiterer 4 Tropfen = 0,2 mg D. K. (also im ganzen 0,4 mg D. K. = einer Konzentration 1 : 125000) beginnt der wellenförmige Verlauf der Kontraktionen. Die Herzspitze steht still; nur noch l. o. schwächliche Bewegungen. Die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit ist innerhalb $3^1/_2$—$4^1/_2$ Minuten von 9,3 ccm auf 6,8 ccm gesunken, die Pulszahl nur wenig (von 55 auf 53).

Versuch III ist der einzige, der nicht ganz in das Schema passt, da hier bei 0,1 mg D. K. die Pulszahl in aussergewöhnlicher Weise steigt, dabei auch die Quantität der ausgetriebenen Flüssigkeit von 3,4 ccm auf 6,0 ccm in die Höhe geht, um aber bald wieder abzufallen. Also hier bei einer Konzentration von 2 : 1 Million starke Wirkung, die aber nicht anhält.

In Versuch IV erfolgt auf 2 ccm D. K. = 0,2 mg deutliche Verstärkung, die aber auf Zufügen von 1 ccm = 0,1 mg nicht weitergeht, vielmehr Abfall. Es schnürt sich nach 3 Minuten (1^{19}) die Herzspitze ab, Wellenbewegungen von der Basis zur abgeschnürten Spitze. Nach

5 Minuten Arhythmie; es schlägt dann nur noch eine kleine Stelle rechts oben an der Basis.

Versuch 5 genau gleich. Jedoch sehen wir hier, dass der Effekt ein anderer ist, wenn ich auf einmal 0,2 mg oder wenn ich 0,1 mg + 0,1 mg zufüge. Bei 0,1 mg D. K. enorme Verbesserung der Herzkraft (Q von 8,5 auf 13,3 nach 5 Minuten, P fast gleich, V von 0,1847 auf 0,3022); diese Verbesserung der Herzleistung geht bei weiterem Zufügen von 0,1 mg noch weiter Q = 13,6, dabei sinkt die Pulszahl deutlich herab; V bis 0,340. Fügt man nochmals 0,1 mg zu (also D. K. jetzt in Konzentration von 6 : 1 Million), so ist anfangs noch Verstärkung (Q = 14,0! V = 0,350), dann aber Schwächung der Herztätigkeit. Nach 6 Minuten schnürt sich die Herzspitze ab. Lässt man später wieder Ringer'sche Lösung durchlaufen, so ist eine geringe Verbesserung zu bemerken; fügt man nun wieder 2 ccm D. K. = 0,2 mg zu, so schlägt das Herz deutlich besser, lässt aber sofort wieder nach.

Das Resultat der Versuche ist: Digitonin Kiliani in einer Konzentration von 2 : 100000 wirkt giftig. In einer Konzentration von 1 : 500000 deutliche Steigerung, die weitergeht bei Zufügen von 0,1 mg, also bei einer Konzentration von 1 : 250 000. Bei einer Konzentration von 8 : 1 Million = (1 : 125 000) Höhepunkt und Umschlag. Bei einer Konzentration von 1 : 250000 Anstieg, bei 1 : 166667 anfangs noch geringe Steigerung, dann Schwächung des Herzens. Die Pulsfrequenz bleibt ziemlich unberührt, lässt immer, ausser in Versuch III, langsam und deutlich nach. Die Vergiftungserscheinungen können als typisch bezeichnet werden: Wellenbewegung, Abschnürung der Herzspitze, Herzstillstand bis auf minimale Bewegung einer Basishälfte. Durchspülung mit frischer Ringer'scher Lösung ist ohne Erfolg. Die Verstärkung der Herztätigkeit ist deutlich ausgesprochen bei einer Konzentration von 1 : 250000, bei 1 : 166667 (einmal bei 1 : 250000 Abfall, Versuch III) anfangs noch da, dann Abfall. Es liegt also die Giftwirkung von Digitonin Kiliani bei einer Konzentration von 4—6 : 1 Million (1 : 250000—1 : 125000).

Digitonin Kiliani zerkocht zu Anfangs-Sapogenin in 1 ccm = Anfangs-Sapogenin aus 2 mg Digitonin.

Versuch I (Rana temporaria, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3³⁶				
3³⁷	13,0	47	0,2765	Anfangs-Sapogenin 1 ccm aus 2 mg Digitonin.
3³⁹	13,4	50	0,2680	
3⁴¹				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D.K. = 4 : 100000.
3⁴²	13,0	48	0,2708	
3⁴⁴	13,3	48	0,2770	
3⁴⁶	12,5	45	0,2555	
3⁴⁹				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
3⁵⁰	12,0	45	0,2666	
3⁵²	11,0	43	0,2558	
3⁵⁵·⁵				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
3⁵⁶	9,5	41	0,2317	
3⁵⁸	8,5	40	0,2102	
4⁰⁰				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
4⁰²	7,6	32	0,2062	
4⁰⁴	6,4	32	0,1828	



T.	Q.	P.	V.	
4^{06}				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
4^{07}	6,3	34	0,1852	
4^{09}	7,0	35	0,20	
4^{11}	6,8	36	0,1888	
4^{13}				Neue Ringer'sche Lösung.
4^{15}	1,8	29	0,0620	Herz schlägt langsam und unregelmässig; oft nur Basishälfte r. o., dann oft nur die Spitze.
4^{16}				4^{16} alte Lösung.
4^{18}	5,8	39	0,1705	
4^{20}	6,3	33	0,1909	
4^{22}	6,2	32	0,1937	
4^{24}	6,2	31	0,20	
$4^{25,5}$				$4^{25,5}$ + 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
4^{27}	6,4	31	0,2069	Die Diastolebewegungen gehen wellenförmig von der Basis zur Spitze.
4^{29}	6,4	30	0,2133	
4^{31}	6,2	30	0,2068	
$4^{32,5}$				+ 1 ccm Anfangs-Sapogenin von D. K.
4^{33}	6,4	29	0,2206	
4^{35}	6,5	28	0,2321	
4^{37}	6,2	27	0,2296	Kontraktionen sind nicht einheitlich: das Herz zieht sich von links nach rechts zusammen, die Spitze ist nur wenig beteiligt.

Versuch II (Rana temporaria, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{15}				
3^{17}	8,4	45	0,1866	
3^{21}	12,2	60	0,2033	
3^{23}	12,0	55	0,2181	
$3^{24,5}$				+ 1 ccm A.-S. des D. K.
3^{25}	12,4	56	0,2214	
3^{27}	12,3	54	0,2277	
3^{29}	12,2	54	0,2259	
$3^{30,5}$				+ 1 ccm A.-S. des D. K.
3^{31}	12,2	53	0,2301	
3^{33}	12,3	51	0,2215	
3^{35}	12,0	50	0,240	
$3^{36,5}$				+ 1 ccm A.-S. des D. K.
3^{37}	12,0	49	0,2448	
|				
3^{41}	11,2	46	0,2434	
$3^{42,5}$				+ 1 ccm A.-S. des D. K.
3^{43}	11,2	46	0,2434	
|				
3^{49}	10,2	43	0,2372	
$3^{50,5}$				+ 1 ccm A.-S. des D. K.
3^{51}	10,4	44	0,2363	Bewegungen werden unregelmässig.
|				
3^{59}	8,4	39	0,2153	Diastole geht von oben nach unten. Vorhof erweitert; 2—3 mal kurze peristaltische Bewegungen.
$4^{00,5}$				$4^{00,5}$ + 1 ccm A.-S. des D. K.
4^{01}	8,4	37	0,2270	
|				
4^{09}	7,9	33	0,2090	
$4^{10,5}$				$4^{10,5}$ + 1 ccm A.-S. des D. K.
4^{11}	8,0	32	0,250	
|				
4^{17}	6,5	29	0,2241	4^{17} jede zweite Kontraktion ist unregelmässig.
4^{19}				4^{19} + 1 ccm A.-S. des D. K.
4^{20}	6,2	31	0,20	
4^{23}	5,5	31	0,1451	Es treten diastolische Wellenbewegungen auf von Basis zur Spitze.
4^{25}				Einzelne Herzteile kontrahieren sich für sich.
4^{27}	2,8	17	0,1647	Nur die Basis kontrahiert sich bei der Systole, die Spitze bleibt unbeteiligt.



Versuch III (Rana temporaria, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{01}				
4^{05}	8,1	32	0,2593	
|				
4^{09}	10,2	37	0,2756	
4^{10}				4^{10} + 2 ccm A.-S. des D. K.
4^{11}	10,9	39	0,2794	
4^{15}	10,8	38	0,2842	
4^{17}	10,2	38	0,2684	
$4^{18.5}$				$4^{18.5}$ + 2 ccm A.-S. des D. K.
$4^{19.5}$	10,5	38	0,2760	
4^{21}	10,9	38	0,2868	
4^{23}	10,5	37	0,2837	
4^{25}				4^{25} + 2 ccm A.-S. des D. K.
4^{26}	10,2	36	0,2833	
|				
4^{34}	9,4	31	0,3032	
4^{36}				4^{36} + 2 ccm A.-S. des D. K.
4^{37}	9,4	32	0,2937	
|				
4^{43}	8,9	30	0,2966	
$4^{44.5}$				$4^{44.5}$ + 2 ccm A.-S. des D. K.
4^{46}	8,4	30	0,280	Diastole verläuft wellenförmig, manchmal in Diastole nur Zusammenziehung der Basis und wellenförmiger Verlauf, während die Spitze unbeweglich bleibt.
|				
4^{54}	7,2	27	0,2666	
4^{56}				4^{56} + 2 ccm A.-S. des D. K.
4^{57}	7,0	27	0,2592	
|				
5^{12}	5,0	24	0,2083	

Das Anfangs-Sapogenin hat keine besonders starke Wirkung auf das isolierte Froschherz. In einer Konzentration von 1 : 25000 hat es keine Wirkung auf das Herz. In einer Konzentration von 1 : 12500 beginnt das Herz geschwächt zu werden, eine Schwächung, die bei weiterem Zufügen zunimmt; es gehen hier ziemlich gleichmässig die Quantität der ausgetriebenen Flüssigkeit und Pulsfrequenz herab, so dass das Pulsvolumen wenig Schwankungen unterworfen ist. Ringer'sche Lösung vermag das Herz nicht zu stärken. Dagegen ruft das Einströmen der alten Sapogeninflüssigkeit sofort kräftige Herzaktion hervor. Bei weiterem Zufügen von Sapogenin treten die typischen Bewegungsveränderungen auf: wellenförmiger Ablauf der Kontraktionen von der Basis zur Spitze, während der Systole bleibt die Herzspitze unbeteiligt, an der Basis Kontraktionen von rechts und links nach der Mitte. Bei Versuch II: Gleichbleiben oder geringe Erhöhung bei einer Konzentration von 1 : 25000 bis 1 : 12500, dann bei jedem weiteren Zufügen von 1 ccm A.-S. des D. K. weiter Abfall. Bei einer Konzentration von 1 : 5000 treten die diastolischen Wellenbewegungen auf, bei einer Konzentration von 1 : 3250 die systolischen Zusammenziehungen an der Basis, bei Unbeweglichkeit der Spitze. Versuch III: In Konzentration von 1 : 12500 (sofort 2 ccm zugefügt) geringe Erhöhung, die aber nicht anhält, die Konzentration 1 : 6250 zeigt keine Beeinflussung; dann aber Schwächung bei jedem weiteren Zufügen von je 2 ccm (= 8 mg A.-S. des D. K.). In Konzentration von 1 : 2500 treten die diastolischen Wellenbewegungen in die systolischen Zusammenziehungen ein.



Das Sapogenin wirkt in Verdünnung von 1 : 25000 vielleicht etwas erregend auf das Herz, schon in Verdünnung von 1 : 12500 erfolgt langsamer und stetiger Abfall; die Bewegungsveränderungen treten auf in Verdünnungen von 1 : 5000 bis 1 : 2500.

Also selbst in relativ grossen Konzentrationen ist das Sapogenin nicht stark giftig, wesentlich weniger giftig als sein Saponin, bei dem ja die Giftgrenze, d. h. Beginn der Herzschwächung, bei 4—6 : 1 Million eintritt.

2. Versuche mit Digitonin cryst. Merck.

Reines neues Präparat, frei von Gitonin.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{01}				
3^{03}	7,6	38	0,20	
3^{05}	8,6	38	0,2263	
3^{07}	8,6	38	0,2263	
$3^{08,5}$				$3^{08,5}$ 1 ccm D. c. M. Verd. 1 : 1000 (Konzentration 2 : 100000).
3^{09}	4,7	35	0,1342	$3^{09,5}$ Abschnürung links in der Mitte. Es schlägt dann nur noch die rechte Seite, während die linke ganz kontrahiert ist. $3^{10,5}$ Herz tot.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{37}				
3^{38}	6,5	30	0,2166	
|				
3^{44}	8,0	36	0,2222	
$3^{45,5}$				$3^{45,5}$ 1 ccm D. c. M. Verdünnung 1 : 10000 (Konzentration also 2 : 1 Million).
3^{46}	8,3	34	0,2441	
$3^{47,5}$	9,1	34	0,2676	
3^{49}	10,5	37	0,2837	
3^{51}	11,2	40	0,280	
$3^{52,5}$				$3^{52,5}$ + 1 ccm D. c. M. (jetzt also Konzentration 1 : 250000).
3^{53}	11,3	41	0,2756	
$3^{54,5}$	9,9	42	0,2357	$3^{54,5}$ Abschnürung links Mitte.
3^{56}	7,5	42	0,1776	3^{56} Spitze mitabgeschnürt.
3^{58}	4,8	39	0,1230	3^{58} ganze linke Seite und Spitze abgeschnürt.
4^{00}	2,5	31	0,0806	

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{07}				
3^{09}	7,0	35	0,20	
|				
3^{13}	7,4	33	0,2242	
$3^{14,5}$				$3^{14.5}$ + 1 ccm D. c. M. 1 : 10000 (Konzentration 1 : 500000).
3^{15}	8,3	38	0,2184	
$3^{16.5}$	7,9	36	0,2194	Herzbewegung unregelmässig.
3^{18}	8,0	39	0,2051	Herzbewegung wieder regelmässig.
$3^{19.5}$	8,4	37	0,2270	
3^{21}				3^{21} + $1/2$ ccm D. c. M. (+ 0,000001 g) (Konzentration 1 : 333333).
$3^{21,5}$	8,1	40	0.2025	
3^{23}	8,6	40	0,2150	
$3^{24,5}$	8,4	39	0,2153	
3^{26}	8,3	40	0,2075	
$3^{27,5}$				$3^{27,5}$ + $1/2$ ccm D. c. M. (+ 1 : 1 Million) (Konzentration 1 : 250000).
3^{28}	8,1	40	0,2025	
$3^{29,5}$	7,1	33	0,2151	

T.	Q.	P.	V.	
3^{31}	6,2	24	0,2583	3^{31} Abschnürung an der rechten Seite.
$3^{32,5}$	6,7	30	0,2233	
3^{34}	5,7	31	0,1838	3^{34} Spitze abgeschnürt.
$3^{35,5}$	4,1	31	0,1322	$3^{35,5}$ Herz fängt an zu bluten.
3^{37}	2,1	25	0,0840	
$3^{38,5}$	1,3	21	0,0619	$3^{38,5}$ Spitze und Teil der rechten Seite unbeweglich.

Das reine Digitonin cryst. Merck wirkt also in einer Konzentration von 2 : 100000 (1 : 50000) innerhalb 2 Minuten tödlich auf das isolierte Froschherz. Dabei Sturz der Quantität der ausgetriebenen Flüssigkeit, also Schwächung des Herzmuskels, während die Pulsfrequenz ziemlich wenig beeinflusst ist. Es treten keine Wellenbewegungen auf, vielmehr folgt in typischer Weise Einschnürung links in der Mitte, die zur Abschnürung der linken Herzhälfte mit Herzspitze führt.

In einer Konzentration von 1 : 500000 erfolgt eine sehr deutliche Vermehrung der Herzkraft. Die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt mit jeder Minute an: von 8,3 ccm auf 11,2 ccm in 5 Minuten, die Pulszahl von 34 auf 40, Pulsvolumen von 0,2441 auf 0,280. Fügt man nunmehr nochmals 1 ccm D. c. M., also 0,0001 g hinzu, so dass man eine Konzentration von 1 : 250000 hat, so erfolgt sofort Abfall unter den typischen Vergiftungserscheinungen. Bei Versuch III sollte die Giftkonzentration näher bestimmt werden. Es wurde also die Konzentration 1 : 500000, die einen deutlichen, wenn auch weniger grossen Anstieg hervorgerufen hatte, verdünnt auf 1 : 333333; dabei kein Absturz, Gleichbleiben, vielleicht sogar eine geringe Verstärkung. Bei einer Konzentration von 1 : 250000 erfolgte Schwächung des Herzens und Vergiftung in der typischen Weise.

Die Versuche sind eindeutig. Digitonin cryst. Merck, das in Konzentration von 1 : 50000 stark giftig wirkt, übt in Konzentration von 1 : 500000 bis 1 : 333333 einen Reiz auf das isolierte Froschherz aus; in der Konzentration von 1 : 250000 erfolgt Schwächung des Herzens unter bestimmten Vergiftungserscheinungen.

Giftkonzentration 3—4 : 1 Million.

Sapogenin des Digitonins cryst. Merck.

50 ccm zu je 1 mg Digitonium cryst. zerkocht zu Sapogenin mit H_2SO_4 gelöst zu ca. 25 ccm; also in 1 ccm = 0,00004 g (auf Sapogenin berechnet).

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{59}				
3^{00}	5,1	49	0,1040	
|				
3^{04}	7,8	47	0,1659	
$3^{05,5}$				$3^{05,5}$ + 1 ccm S. des D. c. M. (= 0,00004 g).
3^{06}	7,9	47	0,1668	
|				
3^{10}	8,6	45	0,1911	
$3^{11,5}$				$3^{11,5}$ + 1 ccm S. des D. c. M.
3^{12}	8,9	46	0,1934	
|				
$3^{16,5}$	9,1	46	0,1978	
3^{18}				3^{18} + 1 ccm S. des D. c. M.

T.	Q.	P.	V.	
$3^{18,5}$	8,5	45	0,1888	
|				
3^{26}	7,6	44	0,1727	
$3^{27,5}$				$3^{27,5}$ + 1 ccm S. des D. c. M.
3^{28}	6,1	36	0,1694	
|				
$3^{33,5}$	3,4	36	0,0944	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{53}				
3^{54}	6,9	36	0,1916	
|				
4^{00}	12,1	38	0,3184	
$4^{01,5}$				$4^{01,5}$ + 2 ccm S. des D. c. M.
4^{02}	12,6	40	0,3150	
$4^{03,5}$	13,2	39	0,3384	
4^{05}	12,2	39	0,3128	Herz blutet ein wenig.
|				
4^{08}	12,0	39	0,3076	
$4^{09,5}$				$4^{09,5}$ + 1 ccm S. des D. c. M.
4^{10}	13,0	41	0,3170	
|				
$4^{13,5}$	13,2	43	0,3069	
$4^{15,5}$	13,3	45	0,2955	
4^{17}	12,5	43	0,2906	
4^{19}	9,8	41	0,2142	
$4^{20,5}$	9,0	42	0,2142	
4^{22}				4^{22} + 1 ccm S. des D. c. M.
$4^{22,5}$	7,4	40	0,1850	
|				
4^{30}	5,6	32	0,1750	

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{57}				
3^{00}	4,6	25	0,184	
3^{02}	5,0	24	0,2083	
$3^{03,5}$				$3^{03,5}$ + 3 ccm S. des D. c. M.
3^{04}	7,4	28	0,2643	
$3^{05,5}$	6,9	30	0,230	
3^{07}	7,1	31	0,229	
3^{09}	5,6	31	0,180	Beginnende Einziehung an der rechten Seite in der Mitte.
$3^{09,5}$				$3^{09,5}$ + 1 ccm S. des D. c. M.
3^{10}	4,5	29	0,1552	
3^{12}	3,3	28	0,1178	Abschnürung der ganzen linken Hälfte des Herzens mit der Spitze.
3^{15}	2,2	29	0,075	

Die Wirkung des Sapogenins ist also sehr viel geringer als die des Saponins. In einer Konzentration von 1 : 25 000 erfolgt ein deutlicher Anstieg der Herzkraft; die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt, Pulsfrequenz bleibt gleich. Fügt man noch 1 ccm des Sapogenins zu, also jetzt in einer Konzentration von 1 : 12 500, so erfolgt weiterer Anstieg; aber bei einer Konzentration von 1 : 8333 erfolgt Abfall — P und Q sinken und der Abfall geht rasch weiter, wenn man noch 1 ccm zufügt (Konzentration 1 : 6250).

In Versuch II wurde mit der Konzentration 1 : 12 500 begonnen; es erfolgte ein auffallend mässiger Anstieg, der aber nach Zufügung von 1 ccm, also in Konzentration 1 : 8333 in den ersten 6 Minuten ganz bedeutend wird; es erfolgt dann noch bei dieser Konzentration Schwächung,



die stärker wird in der Konzentration 1 : 6250. In Versuch III wurde mit Verdünnung 1 : 8333 begonnen; es erfolgte ein deutlicher Anstieg, aber nach $5^1/_2$ Minuten beginnt schon deutliche Schwächung, die rasch grösser wird in der Konzentration 1 : 6250.

Deutliche Vergiftungserscheinungen wie beim Saponin traten nur einmal auf, bei Versuch III. Hier wurde der Versuch mit einer starken Konzentration begonnen — man sah bald eine Einschnürung, der dann Kontraktion der linken Herzhälfte mit Spitze folgte —, ähnlich wie beim Saponin.

Also in allen Versuchen ein einheitliches Resultat. Das Sapogenin wirkt als Reiz in den Verdünnungen: 1 : 25 000, 1 : 12 500, 1 : 8333. Bei 1 : 8333 erfolgt schon Schwächung, die bei 1 : 6250 weitergeht.

Also die Giftgrenze liegt bei der Verdünnung 1 : 8333.

Beim Saponin: 1 : 333 333 bis 1 : 250 000,

beim Sapogenin: 1 : 8333 (also 30—40 mal weniger giftig).

Gitonin (Windaus) 1 ccm = 0,1 mg (wirkt nicht hämolytisch) aus dem Digitonin des Handels abgeschieden. Beides sind Saponine der Digitalispflanze (nicht der Blätter). Von E. Merck geliefert.

Versuch I (Rana temporaria).

T.	Q.	P.	V.	
12^{12}				
12^{16}	6,5	32	0,2031	
12^{19}	6,5	36	0,1805	
12^{21}	6,0	37	0,1621	
12^{22}				12^{22} + 1 ccm Gitonin (= 0.0001 g) (Konzentration 2 : 1 Million).
12^{23}	5,6	35	0,160	
12^{26}	5,1	32	0,1593	
$12^{27,5}$				$12^{27,5}$ + 1 ccm Gitonin (jetzt Konzentration 4 : 1 Million).
12^{28}	4,6	29	0,1586	
12^{31}	3,9	29	0,1344	

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
1^{13}				
1^{15}	7,3	31	0,2354	
1^{20}	6,3	20	0,3150	
$1^{21,5}$				$1^{21,5}$ + 1 ccm Gitonin (1 : 10) (= 0,00001 g) (also Konzentration 2 : 10 Millionen).
1^{22}	6,6	21	0,3142	
1^{25}	7,4	25	0,2960	
$1^{26,5}$				$1^{26,5}$ + 1 ccm Gitonin.
1^{27}	7,9	27	0,2915	
1^{30}	7,8	27	0,2888	
$1^{31,5}$				$1^{31,5}$ + 1 ccm Gitonin.
1^{32}	7,8	28	0,2785	
1^{35}	8,1	31	0,2612	
$1^{36,5}$				$1^{36,5}$ + 1 ccm Gitonin.
1^{37}	7,8	32	0,2437	
1^{40}	7,4	36	0,2055	
$1^{41,5}$				$1^{41,5}$ + 1 ccm Gitonin.
1^{42}	7,1	36	0,1944	
$1^{43,5}$	6,9	36	0,1916	



Versuch III.

T.	Q.	P.	V.
10^{36}			
10^{37}	2,1	22	0,0954
10^{39}	1,6	13	0,1230
$10^{40,5}$			
10^{41}	1,6	13	0,1230
|			
10^{45}	1,9	19	0,10
$10^{46,5}$			
10^{47}	1,7	19	0,0894
10^{49}	1,5	17	0,0882
$10^{50,5}$			
10^{51}	1,7	17	0,10
|			
10^{55}	1,3	12	0,1083

$10^{40,5}$ + 1 ccm Gitonin (1 : 10) (= 0,00001 g).

$10^{46,5}$ + 1 ccm Gitonin.

$10^{50,5}$ + 10 ccm Gitonin.

Versuch IV.

T.	Q.	P.	V.
11^{25}			
11^{26}	2,2	13	0,1692
|			
11^{33}	4,9	17	0,2882
$11^{34,5}$			
11^{35}	5,6	20	0,280
|			
$11^{39,5}$	6,5	24	0,2708
11^{41}			
$11^{41,5}$	6,7	26	0,2576
11^{43}	6,8	27	0,2518
$11^{44,5}$	6,7	27	0,2481
11^{46}			
$11^{46,5}$	6,6	27	0,2444
|			
11^{51}	6,1	27	0,2185
$11^{52,5}$			
11^{53}	5,6	26	0,2153
|			
11^{56}	4,8	26	0,1846

$11^{34,5}$ + 1 ccm Gitonin (1 : 10) (Konzentration 4 : 10 Millionen).

11^{41} + 2 ccm Gitonin (Konz. jetzt 8 : 10 Millionen).

11^{46} + 2 ccm Gitonin (Konz. jetzt 12 : 10 Millionen).

$11^{52,5}$ + 2 ccm Gitonin (Konz. jetzt 16 : 10 Millionen).

Versuch V.

T.	Q.	P.	V.
4^{06}			
$4^{08,5}$	5,0	26	0,1923
|			
4^{12}	5,3	27	0,1962
$4^{13,5}$			
4^{14}	5,1	27	0,1888
|			
4^{20}	5,3	25	0,2120
$4^{21,5}$			
4^{22}	5,1	25	0,2040
|			
4^{31}	4,6	25	0,1840
$4^{32,5}$			
4^{33}	4,5	25	0,180
|			
$4^{37,5}$	3,9	25	0,1560

$4^{13,5}$ + 1/2 ccm Gitonin (= 5 ccm 1 : 10) (Konzentration 1 : 1 Million).

$4^{21,5}$ + 1/2 ccm Gitonin.

$4^{32,5}$ + 1/2 ccm Gitonin.

Versuch VI.

T.	Q.	P.	V.
10^{13}			
10^{14}	2,7	24	0,1125
10^{17}	2,7	22	0,1227
$10^{18,5}$			

$10^{18,5}$ + 1 ccm Gitonin (Konzentration 2 : 1 Million).

T.	Q.	P.	V.	
10^{19}	2,6	22	0,1181	
10^{22}	2,4	20	0,120	
10^{25}	2,3	19	0,1210	
$10^{26,5}$				$10^{26,5}$ + 1 ccm Gitonin (Konz. 4 : 1 Million).
10^{27}	2,2	18	0,1222	
$10^{31,5}$	2,3	19	0,1210	
10^{34}				10^{34} + 9 ccm Gitonin (also jetzt Konzentration 1 : 45454).
$10^{35,5}$	2,3	22	0,1045	
10^{37}	1,7	22	0,0772	
$10^{38,5}$	0,3	24	0,0125	

Die Wirkung des Gitonins ist nicht so einfach zu bestimmen, wie die der vorher aufgeführten Saponinsubstanzen. Es wirkt sicher nicht so energisch wie das Digitonin. Seine Wirkungszone bewegt sich in ziemlich grossem Konzentrationsunterschied.

Versuch I: Bei einer Verdünnung von 1 : 500 000 tritt sofort Schwächung des Herzens ein, die bei weiterem Zufügen von 1 ccm Gitonin (also Konzentration von 1 : 250 000) weitergeht. Es findet ein ziemlich gleichmässiger Abfall statt. Bei einem anderen Versuch (Vers. VI) lässt sich ebenfalls durch Gitonin in Konzentration 1 : 500 000 eine Schwächung konstatieren, da die Pulszahl jedoch rascher sinkt, so ist das Pulsvolumen etwas grösser. In der Konzentration von 1 : 250 000 bleibt das Herz ziemlich unbeeinflusst. Steigert man jetzt die Konzentration ganz enorm (+ 9 ccm = Konz. 1 : 45 454), so wird das Herz stark und rasch geschwächt (Q von 2,3 auf 0,3 in 3 Minuten), ohne dass die Pulsfrequenz nachlässt!

In Verdünnung von 1 : 1 Million ist keine besondere Beeinflussung zu bemerken; steigert man die Konzentration auf 1 : 500 000, so sinkt Q langsam und gleichmässig, während P ganz unbeeinflusst bleibt. Dasselbe bewirkt die Konzentration von 1 : 333 333.

Verdünnt man noch weiter, Konzentration 1 : 2 500 000, so sieht man eine deutliche Kräftigung des Herzens! (Vers. IV). Dabei ist aber das Pulsvolumen etwas kleiner, weil die Pulszahl rascher steigt. In Konzentration von 1 : 1 250 000 kann man noch eine anfängliche geringe Steigerung beobachten, dann ist aber bei stärkerer Konzentration (1 : 833 333 und 1 : 625 000) eine deutliche Schwächung des Herzens zu erkennen.

Bei einer Verdünnung von 1 : 5 Millionen (Vers. II) ist eine deutliche Steigerung der Herzkraft bemerkbar, die weitergeht bis zu einer Konzentration von 1 : 1 666 666, bei weiterer Konzentrationssteigerung (1 : 1 250 000 und 1 : 1 Million) ist deutliche Herzschwächung zu konstatieren. Wir können also durch Gitonin eine Steigerung der Herzkraft erzielen, bei einer enormen Verdünnung.

In Konzentration von 1 : $2^1/_2$ Millionen Steigerung, in Konzentration von 1 : $1^1/_4$ Millionen anfänglich noch Steigerung, dann Abfall. In Konzentration von 1 : 833 333 und 1 : 625 000 deutliche Schwächung. Genau so: 1 : 5 Millionen deutliche Steigerung, die weitergeht bis zur Konzen-

tration 1 : 1 666 666; bei 1 : 1¼ Millionen und 1 : 1 Million deutliche Herzschwächung.

Es liegt also die Grenze bei 6—8 : 10 Millionen, bei 1 : 1¼ bis 1 : 1⅔ Millionen.

In stärkeren Konzentrationen tritt allmähliche Schwächung ein.

Versuche mit Cyclamin.

In den Knollen von Cyclamen europaeum L., dem Alpenveilchen, wurde der wirksame Bestandteil von Saladin entdeckt und mit dem Namen Arthanitin belegt. 1831 haben ihm Buchner und Herzberger den jetzt üblichen Namen Cyclamin gegeben.

Versuche damit hat Tufanow unter Kobert ausgeführt. Er fand im William'schen Apparat bei einer Nährflüssigkeit, die aus 1 Teil Blut und 2 Teilen 0,75 proz. NaCl-Lösung bestand, Cyclamin selbst in Verdünnung von 1 : 20 000 von so schädigender Wirkung, dass innerhalb 5 Minuten das Pulsvolumen fast Null ward. In einer Verdünnung von 1 : 500 war das Herz nach 1 Minute tot, bei 1 : 5000 nach 10 Minuten, bei 1 : 20 000 nach 25—45 Minuten. Er nimmt an, dass die primäre Störung die Veränderung der Muskelzellen ist, der erst viel später eine Erkrankung der Ganglienzellen folgt.

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{39}				
3^{41}	3,1	21	0,1476	
|				
3^{45}	4,0	21	0,1904	
$3^{46,5}$				$3^{46,5}$ + 1 ccm Cyclamin = 1 mg (1 pCt. verdünnt 1 : 10) (Konz. 1 : 50000).
3^{47}	5,2	27	0,1925	
$3^{48,5}$—3^{49}	1,3	15	0,0866	Anfangs Reiz; dann Kontraktion des Herzens. Einschnürung links, ganze linke Seite ist kontrahiert, nur rechts oben kleine Bewegung.
3^{49} tot.				

Auch in Verdünnung 1 : 100 000 Abfall, ohne vorherigen Reiz. Einschnürung des Herzens, wellenförmiger Ablauf in der Diastole. Starke Kontraktion. 6½ Minuten nach Einlaufen des Cyclamins Herz fast unbeweglich, das Pulsvolumen nicht mehr zu messen.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{45}				
4^{46}	8,9	49	0,1816	
|				
4^{52}	11,5	52	0,2211	
$4^{53,5}$				$4^{53,5}$ + 1 ccm Cyclnmin = 0,0001 g (0,1 pCt. 10 fach verdünnt = 1 : 10 000), also Konz. 2 : 1 Million (1 : 500 000).
4^{54}	11,9	52	0,2288	
$4^{55,5}$	12,1	51	0,2372	
4^{57}	12,2	50	0,2440	
$4^{58,5}$	12,0	49	0,2448	
5^{00}				5^{00} + 1 ccm Cyclamin (Konz. 1 : 250 000).
$5^{00,5}$	12,2	49	0,2489	
|				
5^{05}	10,0	50	0,20	
$5^{06,5}$				$5^{06,5}$ + 1 ccm Cyclamin (Konz. 1 : 166 666).
5^{07}	1,3	40	0,0325	Vorhof stark erweitert.

Versuch III. (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{06}				
$4^{09,5}$	8,9	27	0,30	
4^{15}	10,5	39	0,2692	
$4^{16,5}$				$4^{16,5}$ + 1 ccm Cyclamin. (1 pCt. verdünnt = 1 : 10 000) also Konz. 1 : 500 000.
4^{17}	11,0	41	0,2682	
$4^{21,5}$	12,3	44	0,2799	
4^{23}				4^{23} + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
$4^{23,5}$	12,3	43	0,2860	
$4^{29,5}$	9,9	39	0,2538	$4^{29,5}$ Einschnürung des Herzens rechts.
4^{31}	8,7	35	0,2485	
$4^{32,5}$				$4^{32,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 666).
4^{33}	6,3	36	0,1750	4^{33} Spitze beginnt sich abzuschnüren.
4^{35}	4,3	35	0,1228	4^{35} Spitze abgeschnürt
4^{37}				4^{37} tot; nur dann und wann rechts oben kurze Kontraktion.

Versuch VI (Rana temporaria).

T.	Q.	P.	V.	
3^{26}				
3^{27}	4,2	36	0,1166	
3^{33}	7,2	42	0,1714	
$3^{34,5}$				$3^{34,5}$ + 2 ccm Cyclamin (1 pCt. verdünnt = 1 : 10 000) Konz. 1 : 250 : 000).
3^{35}	7,4	41	0,1804	
$3^{36,5}$	6,9	39	0,1769	
$3^{41,5}$	5,9	32	0,1893	
3^{43}				3^{43} + 1 ccm (also Konz. 1 : 166 666).
$3^{43,5}$	4,9	31	0,1580	$3^{43,5}$ Spitze schnürt sich ab.
3^{45}	3,5	32	0,1093	
$3^{46,5}$	2,0	29	0,0689	$3^{46,5}$ es schlägt fast nur die rechte Herzhälfte.
3^{48}	tot			

Tufanow fand, dass Cyclamin in Verdünnung 1 : 500 so stark wirkt, dass innerhalb einer Minute keine Arbeit mehr vom Herzmuskel geleistet wird. In Verdünnung 1 : 20 000 noch wirkt es so stark, dass innerhalb 15 Minuten das Pulsvolumen fast Null wird. Er hat als Nährflüssigkeit ein Teil Blut und zwei Teile 0,75 proz. Kochsalzlösung genommen. Der Eiweissgehalt dieser Mischung hat die toxische Wirkung erheblich abgeschwächt. In unseren Versuchen wirkt Cyclamin in Verdünnung auch von 1 : 50 000 noch innerhalb $2^1/_2$ Minuten tödlich; bei 1 : 100 000 ist binnen $6^1/_2$ Minuten das Pulsvolumen fast Null. In Verdünnung 1 : 500 000 sehen wir das Cyclamin einen kräftigen Reiz auf das Herz ausüben: die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt, die Pulszahl bleibt gleich oder sinkt etwas; in Verdünnung 1 : 250 000 vielleicht anfänglich noch geringer Reiz; dann tritt Schwächung des Herzens ein, die bei Verdünnung 1 : 166 666 stärker wird.

Das gleiche Resultat zeitigt der nächste Versuch, nur werden hier die Bewegungsänderungen des Herzens deutlich. Verdünnt 1 : 500 000 Steigerung; Q und P werden grösser. In Verdünnung von 1 : 250 000 Schwächung des Herzens. Es tritt eine Einschnürung auf, die in der Konzentration 1 : 166 666 deutlicher wird. Die Spitze schnürt sich

scharf ab. Das Herz ist kontrahiert, nur oben rechts dann und wann ein matter Schlag.

Lassen wir gleich die Verdünnung 1 : 250000 einwirken, so erfolgt kein Reiz, sondern sofort Abfall. Auch hier scharfe Abschnürung der Spitze in der Verdünnung 1 : 166666. Die Pulsfrequenz nimmt bei der Schwächung des Herzens langsam ab.

Cyclamin wirkt in Verdünnung:

1 : 50 000 stark giftig,
1 : 100 000 giftig,
1 : 250 000 giftig,
1 : 500 000 als Reiz!

Sapogenin aus Cyclamin.

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{50}				
4^{51}	8,0	50	0,160	
|				
4^{53}	8,3	51	0,1627	
$4^{56,5}$				$4^{56,5}$ + 1 ccm Sapogenin = (1 : 10 000).
4^{57}	8,7	53	0,1641	
|				
$5^{01,5}$	9,4	54	0,1740	
5^{03}				5^{03} + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 5 000).
5^{05}	9,7	54	0,1796	
5^{08}				
|	9,7	53	0,1830	
$5^{09,5}$				$5^{09,5}$ + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 3 333).
5^{10}	9,8	53	0,1849	
|				
5^{13}	9,7	53	0,1830	
$5^{14,5}$				$5^{14,5}$ + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 2 500).
5^{15}	9,2	52	0,1762	5^{15} Vorhof erweitert.
|				
$5^{20,5}$	7,2	47	0,1531	

Versuch II (Rana esculenta, weibl.)

T.	Q.	P.	T.	
2^{57}				
2^{58}	5,5	24	0,2291	
|				
3^{04}	7,4	36	0,2055	
3^{06}	7,6	33	0,2303	
$3^{07,5}$				$3^{07,5}$ + 2 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 5000).
3^{08}	9,0	36	0,250	
|				
3^{11}	9,2	35	0,2628	
|				
3^{13}	8,1	33	0,2454	
|				
$3^{17,5}$	7,2	32	0,2250	
3^{19}				3^{19} + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 3333).
$3^{19,5}$	7,3	32	0,2281	
|				
3^{23}	7,3	33	0,2212	
$3^{24,5}$				^{24,5} + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 2500).
3^{26}	7,0	35	0,20	
|				
3^{32}	6,3	30	0,210	
$3^{33,5}$				$3^{33,5}$ + 1 ccm Sapogenin (Konz 1 : 2000).



T.	Q.	P.	V.	
3^{34}	6,2	29	0,2137	
|				
3^{37}	6,2	29	0,2137	
$3^{38,5}$				$3^{38,5}$ + 1 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 1 666).
3^{40}	5,9	28	0,2107	
|				
3^{58}	4,5	20	0,2250	

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
1^{09}				
1^{10}	5,4	24	0,2250	
|				
1^{19}	10,5	32	0,3287	
$1^{20,5}$				$1^{20,5}$ + 2 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 5 000).
1^{21}	11,0	33	0,3333	
|				
1^{27}	11,4	34	0,3353	
$1^{28,5}$				$1^{28,5}$ + 2 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 2 500).
1^{29}	11,0	33	0,3333	
|				
$1^{33,5}$	10,6	32	0,3312	
1^{35}				1^{35} + 2 ccm Sapogenin (Konz. 1 : 1 666).
$1^{35,5}$	10,2	31	0,3290	
|				
$1^{41,5}$	8,6	26	0,3307	Der Abfall erfolgt langsam und unaufhaltsam, je mehr Sapogenin man zufügt.

In Konzentration 1 : 10000 wirkt das Sapogenin erregend, die Reizwirkung geht weiter bei 1 : 5000, hält noch an bei Konzentration 1 : 3333; bei einer Konzentration 1 : 2500 tritt Schwächung des Herzens ein.

Beginnt man mit der Konzentration 1 : 5000, so tritt eine starke Reizung des Herzens ein, aber sogleich darauf Schwächung. In dem andern Versuch tritt ebenfalls bei 1 : 5000 Reizung ein, dem aber kein Abfall folgt. Die Schwächung tritt erst bei 1 : 2500 ein.

Wir sehen, dass das Sapogenin des Cyclamins weitaus schwächer wirkt als sein Saponin.

Cyclamin-Saponin wirkt 1 : 500000 als Reiz,
1 : 250000 schwach giftig.
Sein Sapogenin 1 : 10000 als Reiz,
1 : 2500 schwächend.

Versuch mit Saponalbin = Saponinum (Merck) purissimum albissimum 1 proz. Lösung.

Saponalbin ist das von Kruskal als Sapotoxin der Saponaria alba bezeichnete Saponin. Injizierte er diese Saponinlösung in die Vena jugularis, so fanden sich bei den Tieren nach dem Tode Darmentzündung und subendokardiale Blutungen. Per os in grossen Dosen genommen wirkt es nicht schädlich, da es nach den Untersuchungen von Brandl im Darmkanal zu Endsapogenin abgebaut wird. Die Hämolyseversuche von Laube ergaben noch bei einer Verdünnung von 1 : 43 333 eine



totale Hämolyse der Katzenblutkörperchen; bei Menschenblutkörperchen erfolgte sie noch in einer Verdünnung von 1 : 60 000. Laube hat auch die Wirkung der Sapogenine auf Blutkörperchen untersucht und verglichen mit der Wirkung des Saponins. Er fand, dass das Anfangssapogenin qualitativ die gleiche Eigenschaft besitzt wie das Saponin: es wirkt ebenfalls hämolysierend. Jedoch ist die Wirkung weit geringer als beim Saponin. Z. B. ist die unterste Grenze der Hämolyse bei Einwirkung des Saponalbins auf 2 proz. Menschenblut 1 : 26 666, bei Einwirkung des Anfangssapogenins (auf Saponalbin berechnet) 1 : 3000. Auch das Endsapogenin hat eine hämolytische Wirkung, die aber sehr viel schwächer ist als die des Saponalbins.

Versuch 1 (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{29}				
3^{31}	5,1	56	0,0910	
|				
3^{35}	5,7	69	0,0826	
$3^{36,5}$	5,7	67	0.08507	
3^{38}				3^{38} + 1 ccm Saponalbin = 10 mg (Konzentration 1 : 5000).
$3^{38,5}$	(0,7)	(7)	0,1	Nach 7 Schlägen tot. Der Vorhof ist sogleich erweitert, die Herzspitze abgeschnürt, stark kontrahiert.

Versuch II.

T.	Q.	P.	V.	
3^{52}				
3^{54}	3,2	60	0,0530	
3^{56}	3,7	59	0,0627	
3^{58}	3,7	59	0,0627	
$3^{59,5}$				$3^{59,5}$ + 1 ccm Saponalbin 1 : 10 = 1 mg (Konz. 1 : 50 000).
4^{00}	2,4	44	0,0545	Sofort Vorhof erweitert.
$4^{01,5}$	2,1	38	0,0552	
$4^{03.5}$	1,4	27	0,0518	$4^{03,5}$ Herz bleibt weit diastolisch. Die Spite zieht sich bei den Systolen hoch; nur die Spitze und die linke Seite bewegen sich noch etwas.
4^{06}	0,4	19	0,0210	4^{06} nur geringe Bewegungen der Spitze.
4^{07}				4^{07} tot.

Versuch III.

T.	Q.	P.	V.	
3^{47}				
3^{51}	4,2	53	0,0793	
|				
3^{56}	4,3	46	0,0934	
$3^{57,5}$				$3^{57,5}$ + 1 ccm Saponalbin 1 : 100 = 0,1 mg (Konz. 1 : 500 000.
3^{58}	5,3	45	0,1177	
|				
$4^{02,5}$	5,5	44	0,1250	
4^{04}				4^{04} + 1 ccm Saponalbin (Konz. 1 : 250 000).
$4^{04,5}$	5,6	43	0,1302	
|				
$4^{10,5}$	4,8	42	0,1143	
4^{12}				$4^{12,5}$ + 1 ccm Saponalbin (Konz. 1 : 166 667).
$4^{12.5}$	2,7	35	0,10	$4^{12,5}$ unregelmässige peristaltische Bewegungen. Vorhof erweitert.
4^{14}	2,7	26	0,1038	4^{14} peristaltische unregelmässige Bewegungen.

Versuch IV (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{20}				
4^{24}	4,3	53	0,0811	
|				
$4^{29,5}$	5,3	61	0,0868	
4^{31}	5,4	59	0,0915	
$4^{32,5}$				$4^{32,5}$ + 1 ccm Saponalbin 1 : 100 (Konzentration 1 : 500 000).
4^{33}	5,3	59	0,0898	
$4^{34,5}$	5,2	59	0,0881	
4^{36}	5,0	59	0,0847	
$4^{37,5}$				$4^{37,5}$ + 1 ccm Saponalbin (Konz. 1 : 250 000).
4^{38}	4,8	59	0,0813	Vorhof erweitert.
|				
4^{41}	4,4	59	0,0745	
$4^{42,5}$				$4^{42,5}$ + 1 ccm Saponalbin (Konz. 1 : 166 667).
4^{43}	4,1	56	0,0732	
|				
4^{49}	4,2	41	0,1024	
$4^{50,5}$				$4^{50,5}$ + 1 ccm Saponalbin (Konz. 1 : 125 000).
4^{51}	4,0	34	0,1176	
|				
$4^{55,5}$	3,4	29	0,1172	

In Konzentration 1 : 5000 und 1 : 50 000 wirkt das Saponalbin stark giftig. Der Vorhof erweitert sich, die Herzspitze schnürt sich ab. In grossen Verdünnungen, wie 1 : 500 000 übte es meist keinen Einfluss aus — nur in einem Versuch als deutlicher Reiz. Hier trat Schwächung in Konzentration 1 : 250 000 und noch deutlicher in Konzentration 1 : 166 667 auf. Bei dieser Konzentration Erweiterung des Vorhofs und peristaltische Bewegungen. In den meisten anderen Versuchen wirkte es nur wenig — jedenfalls nicht mehr als Reiz — meist gar nicht, oft in geringem Masse schwächend. Die Konzentration 1 : 250 000 wirkte immer schwächend; jedoch trat der Abfall nur relativ langsam ein. Die Pulszahl sank immer mit, meist ging sie sogar relativ rascher herunter als Q.

Sapogenin des Saponalbins.

1 ccm = dem Sapogenin von 0,5 mg Saponalbin (2 ccm = 1 mg).

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{45}				
$3^{48,5}$	4,1	72	0,0568	
3^{50}	4,1	73	0,0561	
3^{52}	4,3	72	0,0683	
$3^{53,5}$				$3^{53,5}$ + 2 ccm = 1 mg Sapogenin des Saponalbins Konz. 1 : 50 000 (entspr. Saponalbin).
3^{54}	5,2	66	0,0787	
$3^{55,5}$	5,2	65	0,080	
3^{57}	5,3	62	0,0854	
$3^{58,5}$	5,2	57	0,0912	
4^{00}				4^{00} + 1 ccm S. des Sapogenins (Konz. 1:33 333).
$4^{00,5}$	5,2	58	0,0896	
4^{02}	4,7	59	0,0796	Vorhof erweitert.
|				
$4^{05,5}$	4,6	52	0,0884	

Versuch II.

T.	Q.	P.	V.	
4^{25}				
4^{27}	3,4	65	0,0523	
|				
4^{34}	4,9	61	0,0803	
$4^{35,5}$				$4^{35,5}$ + 1 ccm S. des Sapogenins (Konz. 1:100000).
4^{36}	5,3	61	0,0868	
|				
$4^{40,5}$	5,5	60	0,0916	
4^{42}				4^{42} + 1 ccm S. des Sapogenins (Konz. 1:50000).
$4^{42,5}$	5,5	60	0,0916	
|				
$4^{45,5}$	5,3	59	0,0898	
4^{47}				4^{47} + 2 ccm S. des Sapogenins (Konz 1:25000).
$4^{47,5}$	5,2	57	0,0912	
|				$4^{50,5}$ Vorhof erweitert.
4^{52}	4,7	62	0,0758	

Das Sapogenin des Saponalbins ist weniger wirksam als seine Muttersubstanz. In Konzentration von 1 : 50 000 wirkt es nicht tödlich wie das Saponalbin, sondern im Gegenteil als Reiz; dabei geht in Versuch 1 deutlich die Pulszahl herunter. Erst in Konzentration 1 : 33 333 wirkt es langsam schwächend. In Konzentration 1 : 100 000 wirkt es in Versuch II deutlich reizend, erst bei 1 : 25 000 lässt die Wirkung nach.

Versuche mit Smilacinum cryst. Merck (1 ccm = 5 mg).

Smilacinum ist eines der Saponine der Hondurassarsaparilla. Nach W. v. Schulz können in den Sarsaparillen drei verschiedene Saponine nachgewiesen werden: das Parillin, das Sarsaponin und das Smilasaponin $(C_{20}H_{32}O_{10})_5$. Letzteres entspricht dem Smilacin von Merck. Es wurde von Otten als Sarsaparillasaponin bezeichnet und ist von ihm zuerst aus der Hondurassarsaparille dargestellt worden. Regenauer, der Versuche mit Hondurassarsaparillen gemacht hat, hat gefunden, dass sie in frischem Zustande bei 1 : 500 Hämolyse fast mit allen Blutarten bewirken. W. v. Schulz hat am William'schen Apparat gearbeitet, wobei er als Nährflüssigkeit 1 Teil defibriniertes Blut und $1^1/_2$ Teile 0,75 proz. NaCl-Lösung benutzte. Beim Parillin findet ein Absinken statt in Konzentration von 1 : 3333, bei Sarsaponin ebenfalls Schwächung bei etwa 1 : 3333, in einem andern Versuch betrug die Konzentration 1 : 3000, bei 1 : 5000 war fast gar keine Wirkung mehr vorhanden. Das Smilasaponin bewirkte in einer Konzentration von 1 : 6250 eine Abnahme der Herzschläge, in einer Konzentration von 1 : 3125 weitere Schwächung des Herzens. Nahm W. v. Schulz Pferdeserum als Nährflüssigkeit, dann fand er „vielleicht geringes Schwächerwerden" in Konzentration von 1 : 6900, aber selbst bei 1 : 4450 ist die Wirkung nicht allzustark.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
$4^{30,5}$				
4^{32}	3,6	45	0,080	
|				
4^{36}	6,7	38	0,1763	
$4^{37,5}$				$4^{37,5}$ + 1 ccm = 5 mg (Konz. 1 : 10 000).
4^{38}	3,8	22	0,1727	4^{38} Sofort Einschnürung.
$4^{39,5}$	1,9	25	0,0760	$4^{39,5}$ Spitze beginnt sich abzuschnüren, nur links oben bewegt sich noch ein Teil des Herzens.



Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{11}				
3^{12}	4,3	28	0,1535	
|				
3^{18}	4,6	29	0,1586	
$3^{19,5}$				$3^{19,5}$ + 1 ccm = 0,5 mg (Konz. 1 : 100 000).
3^{20}	4,5	28	0,1607	
|				
3^{26}	6,1	27	0.2259	
$3^{27,5}$				$3^{27,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
3^{28}	5,5	29	0,1896	
|				
$3^{32,5}$	3,3	32	0,1031	
3^{34}				3^{34} + 1 ccm (Konz. 1 : 33 333).
$3^{34,5}$	2,2	27	0,0813	
3^{36}	1,9	27	0,0170	

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{15}				
4^{19}	8,0	35	0,2285	
|				
4^{24}	7,4	29	0,2551	
4^{26}				4^{26} + 1 ccm = 0,5 mg (Konz. 1 : 100 000).
$4^{26,5}$	7,6	30	0,2533	
|				
4^{31}	6,4	26	0,2461	
$4^{32,5}$				$4^{32,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
4^{33}	5,8	28	0,2071	
4^{37}	4,4	27	0,1629	

Das Smilacin wirkt in einer Konzentration von 1 : 10 000 sehr giftig. In Konzentration 1 : 50 000 ist jedesmal eine Schwächung des Herzens zu sehen. In Verdünnung 1 : 100 000 war einmal deutliche Reizung des Herzens, ein andermal eine Schwächung zu beobachten.

Die Giftgrenze liegt also bei einer Konzentration um 1 : 100 000.

Versuche mit Sapogenin des Smilacins cryst. Merck.

(1 ccm = 5 mg Smilacinum.)

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{10}				
4^{11}	3,8	17	0,2235	
|				
4^{17}	4,2	15	0,280	
$4^{18,5}$				$4^{18,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
4^{19}	4,0	15	0,2666	
|				
4^{25}	5,0	20	0,250	
$4^{26,5}$				$4^{26,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5 000).
4^{27}	5,3	21	0,2523	
|				
$4^{35,5}$	6,6	29	0,2296	
4^{36}				4^{36} + 1 ccm (Konz. 1 : 3 333).
$4^{36,5}$	6,6	29	0,2296	
|				
$4^{42,5}$	5,4	30	0,180	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{46}				
4^{47}	8,7	48	0,1812	
|				
4^{55}	11,4	40	0,2850	
—				
5^{05}	11,8	42	0,2809	
$5^{06,5}$				$5^{06,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
5^{07}	12,2	41	0,2976	
$5^{08,5}$	12,2	41	0,2976	
5^{10}	12,1	41	0,2951	
$5^{11,5}$	12,0	42	0,2857	
5^{13}				5^{13} + 1 ccm (Konz. 1 : 5 000).
$5^{13,5}$	12,2	43	0,2605	
5^{15}	9,2	40	0,230	

Auch hier wirkt das Sapogenin erst in sehr starker Konzentration. In Verdünnung 1 : 10 000 und 1 : 5000 sehen wir in Versuch 1 das Sapogenin einen Reiz auf das Herz ausüben. In Konzentration 1 : 3333 tritt Schwächung ein. In Versuch 2 tritt bei 1 : 10 000 Reizung, bei 1 : 5000 schon Schwächung ein.

Die Giftgrenze liegt also zwischen 1 : 5000 und 1 : 3333, zwischen 2 und 3 : 10 000.

Beim nichtzerkochten Smilacin liegt die Giftgrenze bei 1 : 100 000.

Versuche mit Sapindus-Saponin (1 g auf 85 Wasser 1,176 proz. Lösung).

N. Kruskal hat damit Versuche gemacht am Williams'schen Apparat, indem er als Nährflüssigkeit unverdünntes Rinderserum benutzte. 10 mg Sapindussapotoxin auf 50 ccm Nährflüssigkeit hatten keinen Einfluss auf das Herz. Erst Mengen von 60 mg des Stoffes wirkten schwer schädigend; bei einem andern grossen Herz wird seine Leistungsfähigkeit erst bei 65 mg Sapindussapotoxin herabgesetzt. Durchströmt man dann das Herz mit normaler Blutmischung, so erholt es sich etwas, wird aber darnach schon durch kleine Giftmengen wieder abgetötet.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{57}				2^{57} Beginn des Versuchs.
2^{58}	7,3	53	0,1377	
3^{00}	8,1	53	0,1528	
3^{02}	8,8	52	0,1692	
3^{04}				3^{04} + 1 ccm (1 : 5880). Nach einigen Sekunden systolischer Herzstillstand.

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{50}				
3^{52}	7,9	39	0,2025	
3^{54}	7,8	37	0,2108	
$3^{55,5}$				$3^{55,5}$ + 1 ccm (1 : 850) Konz. 2 : 117 600.
3^{57}	7,0	37	0,1891	3^{57} — $3^{57,5}$ sind die Bewegungen fast etwas kräftiger, Diastole stärker; aber dann sofort Abfall.
$3^{58,5}$				$3^{58,5}$ Spitze schnürt sich ab.
3^{59}	2,9	40	0,0725	3^{59} Spitze abgeschnürt. Seiten rechts und links schlagen weiter.
4^{01}				4^{01} Herz kontrahiert, tot.



Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{20}				
4^{21}	6,8	52	0,1307	
$4^{21,5}$	11,0	48	0,2291	
4^{30}				4^{30} + 1 ccm (1 : 8500) Konz. 2 : 1 176 000.
4^{31}	11,8	47	0,2510	
4^{35}	12,2	47	0,2595	
4^{37}				4^{37} + 1 ccm (Konz. 1 : 294 000).
4^{38}	12,8	46	0,2782	
4^{40}	12,4	47	0,2638	
4^{42}				4^{42} Herz schlägt unregelmässig; beim 14. Schlag diastolischer Stillstand. Durch Reiz wieder zur Kontraktion gebracht.
4^{44}	10,4	31	0,3354	
4^{46}	9,5	43	0,2209	
4^{47}				4^{47} + 1 ccm (Konz. 1 : 182 667).
4^{48}	7,4	42	0,1761	
4^{50}	6,6	40	0,1650	4^{50} Einschnürung links Mitte. Herz beginnt zu bluten.

Sapindus-Saponin wirkt sehr giftig. In einer Verdünnung von 1 : 5880 tritt schon nach wenigen Sekunden Stillstand ein, bei Verdünnung 1 : 58 800 in $5^1/_2$ Minuten Stillstand.

In Verdünnung 1 : 588 000 wirkt es als Reiz; die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt an, die Pulsfrequenz hält sich ziemlich konstant — vielleicht geringe Verminderung — in Verdünnung 1 : 294 000 erfolgt nach anfänglichem Reiz Schwächung des Herzens. Die Schwächung geht in der Verdünnung 1 : 182 667 unaufhaltsam weiter.

Es läge also die Giftgrenze zwischen 2 u. 4 : 1 176 000 (1 : 294 000).

Versuche mit Sapogenin des Sapindussponins.

1 ccm enthält das Sapogenin aus 1 mg Sapotoxin der Seifennüsse (Sapindussapotoxin).

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{14}				
$4^{14,5}$	5,3	45	0,1177	
4^{17}	5,1	49	0,1040	
$4^{18,5}$				$4^{18,5}$ + 1 ccm (= 0,001 g Saponin) Konz. 2 : 100 000.
4^{20}	7,3	51	0,1431	
4^{22}	7,9	53	0,1490	
$4^{23,5}$				$4^{23,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
4^{24}	7,8	52	0,150	
4^{28}	7,6	50	0,1520	
$4^{29,5}$				$4^{29,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 666).
4^{30}	7,9	51	0,1549	
4^{34}	6,4	45	0,1422	
$4^{35,5}$				$4^{35,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 12 500).
4^{36}	5,1	41	0,1243	
4^{38}	3,5	49	0,0714	immer langsamer werdend.

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{02}				
$3^{03,5}$	7,7	29	0,2655	
3^{09}	10,0	40	0,250	
3^{11}				3^{11} + 1 ccm (Konz. 2 : 100 000).



T.	Q.	P.	V.	
3^{12}	10,2	41	0,2487	
|				
3^{16}	10,6	42	0,2523	
3^{17}				3^{17} + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{18}	8,7	46	0,1891	3^{18} Herz schlägt unregelmässig. Es kontrahiert sich die Spitze nicht mit, so dass nur an der Basis sich das Herz zusammenzieht.
3^{20}	5,8	41	0,1414	3^{20} Spitze unbeweglich. Ganze linke Hälfte diastolisch weit, schlägt nicht. Nur rechts oben schwache Kontraktion.

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{40}				
3^{41}	6,2	36	0,1722	
3^{42}	2,7	30	0,09	
$3^{44,5}$				$3^{44,5}$ + 1 ccm (Konz. 2 : 100 000).
3^{45}	10,8	40	0,270	
|				
3^{49}	12,4	40	0,310	
$3^{50,5}$				$3^{50,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{51}	12,1	43	0,2581	3^{51} Abschnürung rechts.
3^{53}	11,2	45	0,2489	3^{53} Spitze abgeschnürt, dunkelrot gefärbt.
3^{55}	11,2	44	0,2545	
$3^{56,5}$				$3^{56,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 666).
3^{57}	9,7	41	0,2365	
3^{59}	6,2	39	0,1589	3^{59} Diastole sehr schwach. Spitze unbeweglich. In der Systole kontrahiert sich nur die Basis.

Versuch IV (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{17}				
3^{21}	9,1	28	0,3250	(Schlagfolge anfangs etwas unregelmässig.)
|				
3^{26}	12,4	42	0,2883	
$3^{27,5}$				$3^{27,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
3^{28}	12,4	41	0,3024	
|				
3^{32}	12,9	43	0,30	
$3^{33,5}$				$3^{33,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{34}	11,9	41	0,2902	3^{34} Abschnürung der Spitze.
3^{36}	7,7	41	0,1878	3^{36} Spitze unbeweglich. Systolen nur an der Basis.
3^{38}	5,7	38	0,1447	3^{38} Arhythmie. Links und Spitze vollständig abgeschnürt.

Sapogenin wirkt in einer Konzentration von 1 : 50 000 als Reiz: Q und P gehen in die Höhe. Bei 1 : 25 000 findet keine Erhöhung mehr statt; und in der Konzentration 1 : 16 666 wird die Schwächung des Herzens deutlich. Die übrigen Versuche sind vollkommen gleichsinnig.

In einer Konzentration von 1 : 50 000 ist immer eine starke Reizwirkung auf das Herz zu konstatieren; besonders deutlich bei Versuch III; das schwache Herz wird ganz besonders belebt ($Q = 2{,}7$ auf $Q = 10{,}8$). In Konzentration 1 : 25 000 beginnt immer schon die Schwächung. Das Herz schlägt oft unregelmässig, beginnt sich einzuschnüren. Die Herzspitze schnürt sich ab, die Systole ist sehr unvollkommen. Da die Spitze unbeweglich ist, können sich nur beide Basisseiten kontrahieren. Dann schnürt sich die ganze linke Seite ab. Der Puls geht, nach anfänglicher geringer Steigerung, allmählich zurück.

Also: Steigerung 1 : 50 000 (Reizwirkung)
Schwächung 1 : 25 000
Bei Saponin 1 : 588 000 Steigerung
Giftgrenze 1 : 294 000.

Versuche mit Saponin Sthamer.

Im Jahre 1782 beschrieb Juan Ignasio Molina einen in Chile vorkommenden Baum mit einer höchst unangenehm kratzend schmeckenden, in Wasser Schäumen erregende Rinde, dem er den Namen Quillaja gab. Man rechnet die Pflanze gewöhnlich zu den Rosazeen und stellt sie neben Lindleya. Die Wirkung des Saponis aufs Herz wurde von zahlreichen Untersuchern (Koehler, Lhomme und J. Mays, Boehm, Loque Marius usw.) als giftig gefunden. Der Herzstillstand tritt nach Koehler in Systole, nach Marius stets in Diastole ein.

Nach Kobert enthält die offizieelle Quillajarinde zwei Saponinsubstanzen: eine sauer reagierende, Quillajasäure, und ein neutral reagierendes Saponin. Es ist das Saponin Sthamer das beste Handelspräparat der Quillajarinde, das nach früheren Versuchen im Rostocker pharmakologischen Institut 72 pCt. reine Saponinstoffe enthält. Quillajasaures Natrium tötet nach den Versuchen von Kobert in einer Konzentration von 1 : 50 000 das damit durchströmte Herz sofort ab (als Nährflüssigkeit wurde Ringer'sche Lösung benutzt). In einer Konzentration von 1 : 150 000 tritt innerhalb von 10 Minuten ebenfalls eine Abschwächung der Leistung und daran anschliessend völlige Lähmung des Herzens ein. Bei 1 : 500 000 übt das quillajasaure Natrium höchstens einen Reiz aus, wirkt aber nicht abtötend. Kobert sagt, dass bei grossen Dosen, ähnlich wie bei den Substanzen der Digitalingruppe systolische Starre eintritt, „während aber bei den Giften der Digitalingruppe diese Starre zunächst keine wirkliche ist, sondern bei Erhöhung des Binnendrucks wieder in Schlagen übergeht, ist dies bei den Saponinsubstanzen nicht der Fall. Während ferner von den Stoffen der Digitalingruppe die Hemmungsapparate des Herzens erst gereizt, dann gelähmt werden, hat die Saponinwirkung mit diesen Apparaten nichts zu tun". Regenauer hat gefunden, dass die beiden Saponinsubstanzen der Quillajarinde in einer Verdünnung von 1 : 138 888 auf Blut verschiedener Tiere und auch des gesunden Menschen total hämolytisch wirken.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{10}				4^{10} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
4^{19}	7,9	24	0,3291	
|				
4^{28}	8,1	19	0,4263	
$4^{29,5}$				$4^{29,5}$ + 1 ccm 1 proz. Lösung (Konz. 2 : 10000).
4^{30}				Sofort systolischer Herzstillstand.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.
4^{45}			
4^{47}	2,4	36	0,0666
4^{49}	3,1	39	0,0794
4^{51}	3,9	41	0,0951
4^{53}	5,0	42	0,1192



T.	Q.	P.	V.	
$4^{54,5}$				$4^{54,5}$ + 1 ccm 1 : 1000 (Konz. 1 : 50 000).
4^{55}	6,5	45	0,1444	
4^{56}				4^{56} beginnt Einschnürung. Spitze wälzt sich, schnürt sich ab.
$4^{56,5}$				4^{57} Bewegung nur noch rechts oben.
4^{57}	2,2	37	0,0594	
4^{58}				4^{58} tot.

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{15}				4^{15} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
4^{16}	5,9	25	0,236	
4^{18}	5,8	24	0,2416	
4^{20}	7,5	35	0,2142	
4^{22}	7,1	36	0,1975	
$4^{23,5}$				$4^{23,5}$ + 1 ccm 1 : 10 000 (Konz. 1 : 500 000).
4^{24}	7,1	32	0,2218	
$4^{25,5}$	7,3	32	0,2281	
4^{27}	7,2	33	0,2181	
$4^{28,5}$				$4^{28,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
4^{29}	6,6	31	0,2129	
$4^{30,5}$	6,1	26	0,2345	
4^{32}	6,8	27	0,2514	
$4^{33,5}$	7,3	31	0,2354	
4^{35}	6,0	30	0,20	
$4^{36,5}$				$4^{36,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
4^{37}	5,4	28	0,1925	
$4^{38,5}$	5,8	36	0,1611	
4^{40}	5,3	37	0,1459	

Versuch IV.

T.	Q.	R.	V.	
3^{21}				
3^{22}	3,1	45	0,0688	
|				
3^{28}	5,2	48	0,1083	
$3^{29,5}$				$3^{29,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500 000).
3^{30}	5,5	50	0,110	
$3^{31,5}$	5,5	49	0,1122	
3^{33}	5,6	51	0,1098	
$3^{34,5}$				$3^{34,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
3^{35}	5,1	52	0,0980	
3^{38}	5,1	50	0,102	
$3^{39,5}$	5,2	48	0,1083	
3^{41}				3^{41} + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
3^{43}	3,1	41	0,0756	

Versuch V (Rana esculenta).

T.	Q.	R.	V.	
4^{18}				
4^{19}	10,0	22	0,4545	
|				
$4^{27,5}$	8,0	39	0,2051	
4^{29}				4^{29} + 2 ccm 1 : 10 000 (Konz. 1 : 250 000).
$4^{29,5}$	8,9	42	0,2119	
4^{31}	9,0	41	0,2195	
$4^{32,5}$	8,1	42	0,1928	
4^{34}	8,0	41	0,1975	
$4^{35,5}$	7,8	41	0,1902	
4^{37}				4^{37} + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
$4^{37,5}$	5,9	30	0,1966	
4^{39}	5,4	22	0,2454	
$4^{40,5}$	5,0	23	0,2178	

Quillaja-Saponin von Sthamer bewirkt in einer Konzentration von 1 : 5000 sofortigen systolischen Herzstillstand; selbst in Konzentration 1 : 50 000 ist das Herz in $3^1/_2$ Minuten tot; Q sinkt sehr rasch; das Herz beginnt sich einzuschnüren, die Spitze bewegt sich nicht mehr mit. In Verdünnung 1 : 500 000 hört die giftige Einwirkung auf; vielleicht ist eine geringe günstige Beeinflussung wahrnehmbar — sehr deutlich war sie in keinem der Versuche. Die Verdünnung 1 : 250 000 wirkt noch nicht direkt schwächend, wie aus dem Versuch zu sehen ist, bei dem sofort das Saponin Sthamer in Verdünnung 1 : 250 000 zugefügt wurde: anfängliche kräftige Reizwirkung, dann deutliche Schwächung.

Die Reizwirkung besteht bei der Konzentration 1 : 500 000 bis 1 : 250 000. In der Konzentration 1 : 250 000 tritt schon Schwächung des Herzens auf.

Versuche mit Sapogenin aus Sthamer-Saponin.

1 ccm dem Anfangssapogenin aus 10 mg Saponingemisch der Cort. Quillaja (umgerechnet 5 mg Wert).

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{58}				
2^{59}	3,1	42	0,0738	
3^{01}	3,7	41	0,0902	
3^{03}	3,8	39	0,0972	
$3^{04,5}$				$3^{04,5}$ + 1 ccm = 10 mg (5 mg Wert). Konz. 1 : 10 000.
3^{05}	4,1	45	0,0911	
$3^{06,5}$	4,0	44	0,909	
3^{08}	4,3	43	0,10	
$3^{09,5}$				$3^{09,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
3^{10}	4,0	43	0,0930	
$3^{11,5}$	3,8	42	0,0904	Herz blutet sehr stark.

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{55}				
3^{56}	7,8	28	0,2785	
|				
4^{02}	9,3	31	0,30	
$4^{03,5}$				$4^{03,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
4^{04}	10,2	30	0,340	
$4^{05,5}$	10,5	30	0,350	
4^{07}	10,5	30	0,350	
$4^{08,5}$				$4^{08,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
4^{09}	11,0	30	0,3666	
$4^{10,5}$	11,0	30	0,3666	
$4^{12,5}$	10,9	29	0,3758	
4^{14}				4^{14} + 1 ccm (Konz. 1 : 3333).
$4^{14,5}$	11,0	29	0,3793	
$4^{16,5}$	11,0	29	0,3793	
4^{18}	10,9	29	0,3758	
$4^{19,5}$				$4^{19,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
4^{20}	10,8	30	0,370	
$4^{21,5}$	7,6	29	0,2620	
4^{23}	2,3	28	0,0821	

Aus diesen wie aus den übrigen Versuchen geht hervor, dass das Sapogenin des Saponins Sthamer sehr viel weniger giftig ist als die Muttersubstanz. In Konzentration 1 : 10 000 war in keinem Versuche



eine schwächende Wirkung wahrnehmbar, vielleicht wirkte es deutlich als Reiz, der noch in Konzentration 1 : 5000 weiterbestand.

In Konzentration 1 : 3333 wirkte es in einigen Versuchen schon schwächend, in anderen Versuchen war es ohne schwächenden Einfluss. Dagegen wirkte es in Konzentration 1 : 2500 direkt giftig. Das Herz schlug unregelmässig und ungleichmässig; die eine Hälfte kontrahierte sich und die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit sank von 10,8 ccm auf 2,3 ccm innerhalb 3 Minuten, ohne dass die Pulszahl sich stark änderte.

Es ist das Saponin Sthamer in Konzentration 1 : 500 000 — 1 : 250 000 vielleicht dem Sapogenin aus diesem Saponin in Konzentration 1 : 5000 — 1 : 3333 entsprechend.

Versuche mit Herniaria-Saponin.

Herniaria-Saponin stammt aus einer krautartigen Pflanze (aus dem sogenannten „Bruchkraut), aus der Familie der Caryophylaceae. Auf je 1 kg Pflanze kommen ungefähr 2 g Herniariasaponin. Die theoretische Formel lautet: $C_{10}H_8O_3$. Nach Kobert ist das käufliche Saponin dieser Pflanze überhaupt keine einheitliche chemische Verbindung, sondern enthält ein saures und ein neutrales Saponin, die sich von einander trennen lassen. Daebler hat sich eingehender mit dieser Frage beschäftigt und darüber in ersten Bande der „Neuen Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen“ Mitteilung gemacht.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.) 1 ccm = 10 mg.

T.	Q.	P.	V.	
4^{35}				
4^{36}	2,6	39	0,066	
|				
4^{44}	9,3	40	0,2325	
$4^{45,5}$				$4^{45,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
4^{46}	(4,7)	(21)	(0,2142)	4^{46} 21 Schläge, also etwa $4^{46,5}$, Herz systolisch tot, nachdem starke Einschnürungen auf der linken Seite vorausgegangen waren.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
6^{43}				
6^{46}	4,5	17	0,2647	
|				
$6,^{54}$	4,6	18	0,2555	
$6^{55,5}$				$6^{55,5}$ + 1 ccm 1 : 10, 1 ccm = 1 mg (Konz. 1 : 50 000).
6^{56}	7,5	35	0,2142	
$6^{57,5}$	8,7	44	0,1977	
6^{59}	8,8	45	0,1955	
$7^{00,5}$	8,6	45	0,1911	
7^{02}	8,3	45	0,1844	
$7^{03,5}$				$7^{03,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
7^{04}	7,9	45	0,1755	
$7^{05,5}$	7,1	35	0,1577	$7^{05,5}$ Kontraktionen nicht mehr so kräftig, lassen nach.
|				
$7^{11,5}$	1,5	43	0,0348	

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{03}				
3^{04}	2,5	15	0,1666	
|				
3^{12}	6,2	27	0,2296	
$3^{13,5}$				$3^{13,5}$ + 1 ccm 1 : 10 (Konz. 1 : 50 000).
3^{14}	7,0	37	0,1891	
$3^{15,5}$	7,4	39	0,1897	$3^{15,5}$ Herz schlägt unregelmässig.
3^{17}	8,1	40	0,2025	
$3^{18,5}$	9,7	41	0,1926	$3^{18,5}$ Herz schlägt wieder regelmässig.
3^{20}	8,1	40	0,2025	
$3^{21,5}$				$3^{21,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{22}	7,6	41	0,1853	
|				
3^{36}	3,5	36	0,0944	

Versuch IV (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{51}				
3^{52}	8,0	49	0,1632	
|				
3^{56}	10,1	43	0,2347	
3^{58}	10,2	42	0,2428	
$3^{59,5}$				$3^{39,5}$ + $1/2$ ccm 1 : 10 (Konz. 1 : 100 000).
4^{00}	10,3	41	0,2512	
$4^{01,5}$	10,8	44	0,2454	
4^{03}	10,7	44	0,2431	
$4^{04,5}$	11,0	45	0,2444	
4^{06}				4^{06} + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
$4^{06,5}$	10,8	44	0,2454	
4^{08}	11,0	45	0,2444	
$4^{09,5}$	10,5	47	0,2234	
4^{11}	10,0	42	0,2380	
$4^{12,5}$	6,3	22	0,2863	
4^{13}				4^{13} + 1 ccm (Konz. 1 : 33 333).
$4^{13,5}$	6,7	22	0,3045	Einschnürung links.
4^{15}	6,6	26	0,2538	
$4^{16,5}$	6,4	26	0,2461	
4^{18}	6,2	32	0,1937	
$4^{19,5}$	5,2	33	0,1578	
4^{21}	4,8	30	0,160	
$4^{22.5}$	4,5	30	0,150	

Herniaria-Saponin wirkt in Konzentration von 1 : 5000 rasch tötend; fast gleich nach der Einwirkung des Giftes ist das Herz tot. In Konzentration 1 : 50 000 tritt in dem einen Versuch eine ganz auffallende Reizung ein, so stark wie sie in keinem der anderen Versuche mehr vorgekommen ist. Dagegen wirkt die Konzentration 1 : 25 000 schwächend.

In einer Verdünnung von 1 : 100 000 wirkt das Herniaria-Saponin noch reizend. Fügt man jedoch noch von dem Saponin hinzu, so dass Verdünnung 1 : 50 000 besteht, so erfolgt ganz langsamer Abfall, der plötzlich in einem Sturz von P und Q auf die Hälfte übergeht. In Konzentration 1 : 33 333 tritt geringe Erholung ein, besonders Steigen der Pulsfrequenz, dann aber langsamer, stetiger Abfall.

Versuche mit Herniaria-Sapogenin (neutrales Sap.). Die Lösung enthält 5 mg in 3 ccm, bezogen auf aus Essigäther umgereinigtes **Präparat**.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{58}				
3^{00}	2,7	15	0,180	
$3^{09,5}$	4,3	21	0,2150	
3^{11}				3^{11} + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
$3^{11,5}$	4,7	23	0,2043	
3^{13}	5,1	29	0,1758	3^{13} Einschnürung an der Spitze und der linken Seite.
$3^{14,5}$	4,1	32	0,1281	$3^{14,5}$ Herz systolisch kontrahiert; es ist so, als
3^{16}	2,9	32	0,0906	ginge es in der Diastole nicht auseinander.

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{56}				
2^{57}	3,2	26	0,1230	
3^{05}	6,2	38	0,1631	
$3^{06,5}$				$3^{06,5}$ + 1/2 ccm = 0,5 mg (Konz. 1 : 20 000).
3^{07}	6,4	38	0,1684	3^{07} Einschnürung an der Seite.
$3^{08,5}$	5,0	35	0,1428	
3^{10}	4,2	35	0,120	
$3^{11,5}$				$3^{11,5}$ + 1/2 ccm (Konz. 1 : 10 000).
3^{12}	3,3	36	0,0916	3^{12} Abschnürung der Spitze.
$3^{13,5}$				Kaum zu zählen.

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	R.	V.	
3^{33}				
3^{35}	1,6	38	0,0421	
3^{37}	2,2	40	0,0550	
$3^{38,5}$				$3^{38,5}$ + 1 ccm 1 : 10 (Konz. 1 : 100 000).
3^{39}	2,3	42	0,0545	
$3^{40,5}$	3,6	43	0,0837	
3^{42}	4,1	44	0,0931	
$3^{43,5}$	6,7	47	0,1425	
3^{46}				3^{46} + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
$3^{46,5}$	6,8	45	0,1511	
3^{48}	7,0	45	0,1555	
$3^{49,5}$	6,9	43	0,1374	$3^{49,5}$ Herz schlägt unregelmässig.
3^{51}				3^{51} + 1 ccm (Konz. 1 : 33 333).
$3^{51,5}$	6,0	36	0,1666	
3^{53}	4,6	32	0,1438	Einschnürung zu beiden Seiten.
$3^{54,5}$	3,8	31	0,1258	

Versuch IV (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{02}				
3^{04}	3,1	10	0,310	
3^{10}	6,0	18	0,3333	
$3^{11,5}$				$3^{11,5}$ + 1 ccm 1 : 10 (Konz. 1 : 100 000).
3^{12}	6,0	18	0,3333	
$3^{13,5}$	5,9	18	0,3277	
3^{15}	5,5	19	0,2894	
$3^{16,5}$				$3^{16,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
3^{17}	5,5	18	0,3050	
$3^{18,5}$	5,2	19	0,2736	
3^{20}	4,8	21	0,2283	
$3^{21,5}$				$3^{21,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 33 333.
3^{22}	3,6	22	0,1636	
3^{24}	2,4	22	0,1090	

Versuch V (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{44}				
3^{46}	3,6	28	0,1285	
|				
3^{52}	3,2	21	0,1523	
$3^{53,5}$				$3^{53,5}$ + 2 ccm 1 : 100 (Konz. 1 : 500 000).
3^{54}	3,5	20	0,1750	
$3^{55,5}$	3,6	22	0,1636	
3^{57}	3,4	22	0,1545	
$3^{58,5}$				$3^{58,5}$ + 2 ccm (Konz. 1 : 250 000).
3^{59}	5,3	21	0,1571	
$4^{01,5}$	2,5	20	0,1250	
4^{03}				4^{03} + 2 ccm (Konz. 1 : 166 667).
$4^{03,5}$	2,0	20	0,10	

Das Sapogenin wirkt in Konzentration von 1 : 10 000 nach vielleicht geringer Vermehrung von Q und P bald stark abschwächend. In Konzentration von 1 : 20 000 ebenfalls noch schwächend. Bei 1 : 100 000 und 1 : 50 000 deutliche Vermehrung der Leistung des Herzens, die erst nachlässt bei 1 : 33 333. In Versuch IV finden wir bei 1 : 100 000 und 1 : 50 000 keinen Anstieg der Herzleistung. Bei 1 : 33 333 wieder deutliche Verminderung. Noch höhere Verdünnungen (1 : 500 000 und 1 : 250 000) zeigen keine Wirkung.

1 : 10 000 — 1 : 33 333 deutliche Schwächung;

1 : 100 000 — 1 : 50 000 Verstärkung;

in höheren Verdünnungen kaum besondere Wirkung.

Versuche mit Herniaria-Dekokt

in Methylalkohol löslicher Teil des im Verdunstungsrückstand des Dekoktes enthaltenen neutralen Saponins, nach Beseitigung des Methylalkohols (1 ccm = 2 mg Sapogenin).

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{20}				
3^{22}	5,5	32	0,1718	
|				
3^{26}	6,7	42	0,1595	
$3^{27,5}$				$3^{27,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{28}	5,1	32	0,1593	
3^{29}				3^{29} Herz ist tot, d. h. nur noch rechts oben geringe Bewegung, die aber bald aufhört.

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{49}				
3^{51}	2,3	48	0,0479	
|				
3^{55}	3,4	52	0,0653	
$3^{56,5}$				$3^{56,5}$ + 1 ccm (Verd. 1 : 10, Konz. 1 : 250 000).
3^{57}	3,9	52	0,0750	
$3^{58,5}$	4,0	51	0,0784	
4^{00}	4,1	51	0,0803	
$4^{01,5}$				$4^{01,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 125 000).
4^{02}	4,3	52	0,0826	
$4^{03,5}$	4,4	53	0,0830	
4^{05}	4,2	52	0,0807	
$4^{06,5}$				$4^{06,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 83 333).
4^{07}	2,5	50	0,0500	
$4^{08,5}$				$4^{08,5}$ Herz lässt sehr stark nach.

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
9^{20}				
9^{21}	3,5	22	0,1590	
$9^{29,5}$	3,8	16	0,2875	
9^{31}				9^{31} + $\frac{1}{2}$ ccm H. D. = 1 mg Sap. (Konz. 1:50000).
$9^{31,5}$	4,1	17	0,2411	
9^{33}	4,4	21	0,1619	
$9^{34,5}$	2,8	21	0,1333	Herz lässt deutlich nach.

Versuch IV (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{47}				
3^{48}	5,0	47	0,1063	
3^{50}	6,2	58	0,1068	
3^{52}	6,3	61	0,1032	
$3^{53,5}$				$3^{53,5}$ + 2 ccm (Verd. 1 : 10, Konz. 1 : 125 000).
3^{54}	6,7	62	0,1080	
$3^{55,5}$	6,9	61	0,1131	
3^{57}	5,9	57	0,1035	3^{57} Kontraktionen werden schwächer.
$3^{58,5}$	2,3	52	0,0442	

Dieses Sapogenin wirkt in Konzentration von 1 : 25 000 sofort tödlich. In Konzentration 1 : 50 000 lässt das Herz in $3\frac{1}{2}$ Minuten ganz deutlich nach. In Konzentration 1 : 125 000 ist eine Schwächung nach $3\frac{1}{2}$ Minuten zu konstatieren, nachdem vorher vielleicht ein geringer Reiz ausgeübt worden war. In Konzentration 1 : 250 000 ist kaum eine Beeinflussung zu konstatieren, jedenfalls keine Schwächung, auch nicht dann in Konzentration 1 : 125 000, erst bei 1 : 83 333 deutliche Schwächung.

Versuch mit Herniaria-Dekokt

in Essigester löslicher Teil des Sapogenins des neutralen Saponins (1 ccm = 1 mg).

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{31}				
3^{33}	5,1	29	0,1744	
|				
$3^{38,5}$	7,8	32	0,2437	
3^{40}				3^{40} + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
$3^{41,5}$	7,9	35	0,2257	
3^{42}	7,7	35	0,220	
$3^{43,5}$	6,9	35	0,1971	
8^{45}	5,9	35	0,1685	
$3^{46,5}$	4,6	33	0,1393	
3^{48}				3^{48} + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
$3^{48,5}$	3,7	33	0,1121	
3^{50}	2,9	35	0,0828	

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{20}				
4^{21}	5,0	52	0,0961	
|				
$4^{26,5}$	9,1	43	0,2115	
4^{28}	9,2	44	0,2090	
$4^{29,5}$				$4^{29,5}$ + $\frac{1}{2}$ ccm = (0,5 mg) Konz. 1 : 100 000.
4^{30}	9,6	44	0,2181	
$4^{31,5}$	9,8	42	0,2333	
4^{33}	9,8	40	0,2450	
$4^{34,5}$	9,3	37	0,2513	
4^{36}	8,3	37	0,2243	
$4^{37,5}$	7,7	38	0,2026	
4^{39}	7,4	38	0,1947	
$4^{40,5}$	7,2	37	0,1945	



Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
8^{55}				
8^{56}	4,8	52	0,0923	
$9^{01,5}$	5,4	49	0,1102	
9^{03}				9^{03} + 1 ccm (Verd. 1 : 10) Konz. 1 : 500 000.
$9^{03,5}$	5,8	49	0,1183	
9^{08}	6,7	47	0,1425	
$9^{09,5}$				$9^{09,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
9^{11}	7,4	46	0,1608	
9^{14}	7,6	46	0,1652	
$9^{15,5}$				$9^{15,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
9^{16}	7,7	44	0,1750	
$9^{17,5}$	7,6	44	0,1727	
9^{19}	7,4	43	0,1720	
$9^{20,5}$				$9^{20,5}$ + 1 ccm (Konz. 125 000).
9^{21}	6,7	40	0,1675	
$9^{25,5}$	4,9	42	0,1166	

Der in Essigester lösliche Teil des Sapogenins des neutralen Saponins aus dem Herniariadekokt wirkt in Konzentration von 1 : 50 000 schwächend, jedoch ist die Schwächung nicht so gross wie bei dem in Methylalkohol löslichen Teil. In Konzentration 1 : 100 000 scheint sogar zuerst ein Anstieg zu sein, dann erfolgt langsame Schwächung. In Konzentration 1 : 500 000 bis zur Konzentration 1 : 166 667 ist ein sehr deutlicher Reiz zu erkennen, der erst in Konzentration 1 : 125 000 nachlässt und in Schwächung übergeht; dabei langsames Sinken der Pulszahl. In anderen Versuchen war die Steigerung von Q nicht so deutlich; es war oft kein besonderer Einfluss der Konzentration 1 : 500 000 bis 1 : 166 667 zu konstatieren. In der Konzentration 1 : 125 000 erfolgte jedoch fast immer deutliche Schwächung.

Der Unterschied der beiden Sapogeninpräparate aus dem Dekokte ist jedenfalls kein besonders grosser.

Versuche mit Senegin,

d. h. neutralem Senegasaponin (1 proz. Lösung).

Die Senegawurzel enthält zwei Glykoside, das Senegin und die Polygalasäure. v. Bolley erkannte zuerst die chemische Natur des Senegins. Da es bei Behandlung mit verdünnter Säure in Traubenzucker und Sapogenin zerfiel, war es ein Glykosid. Cristophsohn identifizierte irrigerweise das Senegin mit der Polygalasäure. Nach Versuchen von Quévenne, Schroff, und besonders Atlass wirkt das Senegin gleich wie das Quillajasapotoxin, aber 10 mal schwächer. Regenauer hat verschiedene Präparare auf ihre hämolytische Eigenschaft untersucht. Es wirkte das Senegin von Atlass z. B. nur noch bei 1 : 12 000 facher Verdünnung hämolysierend. Beim Dekokt und Infus der alten Senegawurzel geht die Hämolyse nur bis zu einer Verdünnung von 1 : 250 bis 1 : 400 und bei frischer bis 1 : 2000. Kobert hat zuerst die Quillaja mit dem Senega verglichen und als dessen Ersatzmittel empfohlen. Er fand, dass die Quillajarinde eine mindestens 5 mal stärkere Wirkung

erzielt als die Senegawurzel. Das gleiche konnte in Bezug auf die Hämolyse beider Substanzen **Regenauer** feststellen. **Atlass** hat seine Versuche an ausgeschnittenen Froschherzen am Willams'schen Apparat ausgeführt und benutzte als Durchströmungsflüssigkeit 4 Teile 0,75 proz. NaCl-Lösung und 1 Teil Blut. Er fand immer Herzstillstand bei einer Gesamtdosis von 12 mg Senegin (auf 25 ccm Flüssigkeit). Eine Steigerung der Herztätigkeit trat ein bei 0,004 g Senegin (auf 25 ccm Flüssigkeit).

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
2^{55}				
3^{03}	5,9	23	0,2565	
3^{05}	6,0	22	0,2727	
$3^{06,5}$				$3^{06,5}$ + 1 ccm = 10 mg (Konz. 1 : 5000).
3^{07}	5,4	19	0.2842	
$3^{08,5}$	6,0	25	0,240	
3^{10}	4,5	21	0,2571	
$3^{11,5}$	5,4	22	0,2454	
3^{13}	5,2	22	0,2363	
$3^{14,5}$				$3^{14,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
3^{15}	4,3	22	0,1954	
$3^{16,5}$	4,0	22	0,1818	
3^{18}	3,3	22	0,1571	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{37}				
3^{38}	4,7	18	0,2611	
3^{40}	3,5	11	0,3181	
3^{42}	2,7	8	0,3375	
$3^{43,5}$				$3^{43,5}$ + 1 ccm = 10 mg (Konz. 1 : 5000).
3^{44}	6,0	20	0,30	
$\vert$				
3^{50}	6,3	21	0,330	
$3^{51,5}$				$3^{51,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
3^{52}	6,9	23	0,330	
$\vert$				
$3^{56,5}$	8,6	30	0,2867	
3^{58}				3^{58} + 1 ccm (Konz. 1 : 1667).
$3^{58,5}$	8,5	30	0,2833	
$\vert$				
$4^{04,5}$	6,3	31	0,2032	

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{59}				
3^{00}	8,7	55	0,1581	
$\vert$				
3^{06}	10,5	57	0,1842	
$3^{07,5}$				$3^{07,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
3^{08}	10,3	55	0,1890	
$3^{09,5}$	10,0	53	0,2056	
3^{11}	10,7	53	0,2018	
$3^{13,5}$	10,8	53	0,1943	
3^{15}				3^{15} + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
$3^{15,5}$	8,4	55	0,1527	
3^{17}	5,9	49	0,1204	

Senegin ist kein sehr stark wirksames Saponin. In Verdünnung 1 : 5000 liess es in einigen Versuchen eine wenn auch geringe Steigerung



der Herztätigkeit bemerken, in anderen Versuchen ist keine besondere Beeinflussung zu konstatieren. In Konzentration 1 : 2500 tritt Schwächung ein. Versuch 2 fällt etwas aus dem Rahmen. Das Senegin wirkte hier auf ein schwaches und in seiner Leistungsfähigkeit zurückgehendes Herz. Sofort nach der Einwirkung gehen P und Q auf das $2^1/_2$fache in die Höhe; die Reizwirkung hielt in Konzentration 1 : 2500 noch an und liess erst in Konzentration 1 : 1667 nach.

Versuche mit Sapogenin des neutralen Senegasaponin

(1 ccm = 10 mg).

Versuch 1 (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
5^{16}				
$5^{18,5}$	5,0	22	0,2272	
|				
5^{22}	5,6	28	0,20	
$5^{23,5}$				$5^{23,5}$ + $^1/_2$ ccm 1 : 10 (Konz. 1 : 100 000).
5^{24}	5,7	29	0,1965	
|				
$5^{28,5}$	5,6	30	0,1866	
5^{31}				5^{31} + $^1/_2$ ccm (Konz. 1 : 50 00).
$5^{31,5}$	5,6	30	0,1866	
5^{33}	5,8	31	0,1870	
|				
$5^{37,5}$	5,8	30	0,1933	
5^{39}				5^{39} + 1 ccm (Konz. 1 : 15 000).
$5^{39,5}$	5,9	30	0,1966	
|				
5^{44}	5,5	29	0,1896	
$5^{45,5}$				$5^{45,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 667).
5^{46}	5,3	29	0,1827	
|				$5^{47,5}$ einige peristaltische Bewegungen.
$5^{50,5}$	3,8	29	0,1310	
5^{52}				5^{52} + 1 ccm (Konz. 1 : 12 500) nur matte Bewegungen, rechts, wühlende und wogende Bewegungen.
$5^{52,5}$	2,6	28	0,0928	
5^{54}	0,6	17	0,0352	
5^{55}				5^{55} tot in Mittelstellung.

In Verdünnung 1 : 16 667 zeigt sich eine schwächende Wirkung; 1 : 100 000, 1 : 50 000 und 1 : 25 000 ganz ohne Wirkung. In Verdünnung 1 : 12 500 geht der Abfall ganz energisch vorwärts. P geht zuletzt zurück.

Versuche mit Sapogenin aus Polygala amara.

(Dieses Sapogenin ist eben erst von Herrn Montag in unserm Institut entdeckt worden.)

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{17}				
4^{18}	7,4	50	0,1480	
|				
$4^{24,5}$	8,3	35	0,2371	
4^{26}				4^{26} + 1 ccm neutr. Sapogenin der Polyg. amara 0,1 : 10,0 = 1 : 100 (Konz. 1 : 5000).
$4^{26,5}$				$4^{26,5}$ systolischer Herzstillstand.



Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
12^{37}				
$12^{37,5}$	6,9	23	0,30	
|				
12^{41}	7,6	24	0,3166	
$12^{42,5}$				$12^{42,5}$ + 1 ccm 0,1 : 100,0 (Konz. 1 : 50 000).
12^{43}	8,4	21	0,40	
12^{45}	9,6	26	0,3692	
12^{47}	10,6	30	0,3533	
12^{49}	10,0	29	0,3758	
$12^{50,5}$				$12^{50,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
12^{51}	8,9	26	0,3423	12^{51} Vorhof erweitert.
12^{53}	7,4	22	0,3363	12^{53} Schlagfolge unregelmässig. Beginnende Abschnürung.
12^{55}	5,1	19	0,2684	
$12^{56,5}$				$12^{56,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 666).
12^{57}	4,2	21	0,20	12^{57} Spitze abgeschnürt.
12^{59}	2,4	21	0,1142	

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{10}				
3^{11}	6,5	32	0,2031	
|				
3^{17}	11,6	39	0,2974	
$3^{18,5}$				$3^{18,5}$ + 1 ccm N. S. aus P. a. (0,1 : 100) Konz. 1 : 50 000.
3^{19}	12,1	39	0,3102	
|				
3^{23}	12,4	38	0,3262	
$3^{24,5}$				$3^{24,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{25}	12,2	38	0,3210	
3^{27}	11,2	38	0,2947	3^{27} beginnende Abschnürung der Spitze.
3^{29}	9,6	34	0,2823	
$3^{30,5}$				$3^{30,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 666).
3^{31}	6,9	28	0,2464	3^{31} Spitze abgeschnürt, bewegt sich nicht mehr mit.
3^{33}	3,9	22	0,1772	
3^{35}	2,2	26	0,0846	3^{35} Nur noch r. o. schwache Kontraktionen.

Das neutrale Saponin aus Polygala amara wirkt in Konzentration 1 : 5000 sofort tödlich. In Konzentration 1 : 50 000 übt es einen deutlichen Reiz auf das Herz aus. Pulszahl und Quantität der ausgetriebenen Flüssigkeit gehen in die Höhe. In Konzentration von 1 : 25 000 aber sehen wir sofort Schwächung. Bei dieser Konzentration zeigen sich deutliche Vergiftungserscheinungen: beginnende Abschnürung der Spitze— in Konzentration 1 : 16 666 ist die Spitzenabschnürung vollständig und das Herz erlahmt.

Versuche mit Sapogenin aus neutralem Saponin der Polygala amara.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{57}				
4^{58}	3,6	22	0,1636	
|				
5^{06}	6,8	32	0,2125	
$5^{07,5}$				$5^{07,5}$ + 1 ccm 1 proz. Lösung (Konz. 1 : 5000).
5^{08}	7,6	36	0,2111	
$5^{09,5}$	7,5	36	0,2083	$5^{09,5}$ beginnende Einschnürung.
5^{11}	6,7	31	0,2161	5^{11} Die Kontraktionen beginnen r. o., in die Diastole gehen die Bewegungen wellenförmig.
$5^{12,5}$	4,7	28	0,1678	
5^{14}	0,7	11	0,0636	
$5^{14^3/_4}$				$5^{14^3/_4}$ Herz tot.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{14}				
3^{16}	1,0	7	0,1428	
3^{18}	1,3	9	0,1444	
$3^{19,5}$				$3^{19,5}$ + 1 ccm Verd. 1 : 1000 (Konz. 1 : 50000).
3^{20}	1,6	7	0,2287	
$3^{21,5}$	2,3	12	0,1916	
3^{23}	3,5	24	0,1458	
$3^{24,5}$	3,3	18	0,1833	
3^{26}				3^{26} + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
$3^{26,5}$	2,2	18	0,1222	
3^{28}	1,7	18	0,0944	3^{28} Einschnürung.
$3^{29,5}$	1,1	17	0,0647	

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{48}				
3^{49}	7,5	37	0,2027	
3^{53}	10,5	38	0,2765	
3^{55}	10,5	38	0,2765	
$3^{56,5}$				$3^{56,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000) Sapogenin II aus neutralem Polygala amara 1 : 1000.
3^{57}	10,6	38	0,2792	
$3^{58,5}$	11,0	37	0,2972	
4^{00}	10,9	35	0,3114	
$4^{01,5}$	10,4	32	0,3250	
4^{03}	10,4	33	0,3151	
$4^{04,5}$				$4^{04,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
4^{05}	10,0	32	0,3125	
4^{08}				4^{08} Einschnürung rechts.
$4^{09,5}$				$4^{09,5}$ beginnende Abschnürung der Spitze.
4^{13}	2,8	24	0,1166	4^{13} Kontraktionen beginnen rechts oben, laufen wellenförmig abwärts.

Das Sapogenin wirkt in einer Verdünnung von 1 : 5000 tödlich innerhalb $7^1/_4$ Minuten.

Die Verdünnung von 1 : 50 000 liegt gerade an der Grenze. Wir sehen einen deutlichen Anstieg von Q, in Versuch II auch von P — in beiden Versuchen tritt nach 4—5 Minuten eine deutliche Schwächung ein; in Konzentration 1 : 25 000 ist die Schwächung stark. Man findet Vergiftungserscheinungen: Einschnürung an der Seite, Abschnürung der Spitze, wellenförmiger Ablauf der Bewegungen.

Bisher haben wir gefunden, dass die Wirkung des Sapogenins auf das Herz sehr viel schwächer ist als die seines Saponins.

Beim Sapogenin aus neutralem Saponin der Polygala amara steht die Wirkung nicht viel hinter der des Saponins zurück und was bei Sapogeninen selten ist: es treten Bewegungsänderungen am Herzen auf. Saponin 1 : 5000 sofort Herz tot, Sapogenin 1 : 5000 in $7^1/_4$ Minuten. In Konzentration 1 : 50 000 üben beide einen Reiz auf das isolierte Herz aus, wir finden sogar, dass die Schwächung des Herzens durch das Sapogenin vielleicht stärker ist als durch das Saponin.



Versuche mit saurem Saponin aus der Polygala amara
(von Montag entdeckt).

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{26}				
3^{27}	5,4	30	0,180	
|				
3^{33}	8,7	37	0,2189	
$3^{34,25}$				$3^{34,25}$ + 1 ccm 1 proz. Lösung (0,1 : 10,0) Konz. 1 : 5000.
$3^{34,45}$				$3^{34,45}$ also nach 20 Sekunden, deutliche Einziehung, die in Abschnürung übergeht.
$3^{35,20}$				$3^{35,20}$ nach 55 Sekunden Stillstand in Mittelstellung.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{55}				
3^{58}	10,2	36	0,2833	
|				
4^{02}	11,0	37	0,2972	
$4^{03,5}$				$4^{03,5}$ + 1 ccm saures Saponin aus Polyg. am. 0,1 : 100,0 (Konz. 1 : 50 000).
4^{04}	10,6	38	0,2789	
4^{06}	11,1	39	0,2876	
4^{08}	11,2	36	0,3111	4^{08} Herz schlägt arrhythmisch — nach jedem zehnten Schlage Pause.
4^{10}	10,4	33	0,3151	
$4^{11,5}$				$4^{11,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
4^{12}	9,1	30	0,3030	4^{12} Spitze schnürt sich ab; bleibt kontrahiert.
4^{14}	7,6	32	0,2375	
4^{16}	4,8	32	0,150	4^{16} Abschnürung der ganzen linken Seite.
$4^{17,5}$				$4^{17,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 16 666).
4^{18}	2,6	31	0,0838	4^{18} Herz treibt fast nicht, schlägt nur noch rechts oben.

Versuch III (Rana temporaria).

T.	Q.	R.	V.	
4^{43}				4^{43} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
4^{45}	8,5	26	0,3246	
|				
4^{49}	9,8	33	0,2969	
$4^{50,5}$				$4^{50,5}$ + 1/2 ccm 0,1 : 100,0 (Konz. 1 : 100 000).
4^{51}	10,0	32	0,3125	
4^{53}	10,1	31	0,3258	
4^{55}	10,3	30	0,3433	
$4^{56,5}$				$4^{56,5}$ + 1/2 ccm (Konz. 1 : 50 000).
4^{57}	10,3	30	0,3433	
4^{59}	10,2	29	0,3551	
$5^{00,5}$				$5^{00,5}$ + 1/2 ccm (Konz. 1 : 33 333).
5^{01}	10,1	28	0,3607	5^{01} Einschnürung rechts.
5^{03}	9,4	27	0,3851	
5^{05}	8,5	27	0,3518	
$5^{06,5}$				$5^{06,5}$ + 1/2 ccm (Konz. 1 : 25 000).
5^{07}	7,2	26	0,2769	
5^{09}	6,0	24	0,250	

Das saure Saponin der Polygala amara wirkt in Konzentration 1 : 5000 ganz enorm giftig.

In der Konzentration 1 ; 50 000 lässt sich eine geringe Reizwirkung konstatieren, die aber bei dieser Konzentration schon in Schwächung übergeht. Konzentration 1 : 25 000 wirkt schon vergiftend: Einschnürung an der Seite, Abschnürung der Spitze und Kontraktion der ganzen linken Seite.



In der Konzentration 1 : 100 000 ist die Reizwirkung deutlich, keine Schwächung in der Konzentration 1 : 50 000, dagegen hier wie bei Versuch II langsames Sinken der Pulsfrequenz. In Konzentration 1:33 333 zeigen sich schon die Vergiftungserscheinungen: Einschnürung.

Versuche mit Sapogenin aus saurem Saponin der Polygala amara.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
5^{40}				
5^{41}	3,6	25	0,1440	
5^{47}	4,6	21	0,2190	
$5^{48,5}$				$5^{48,5}$ + 1 ccm 1 proz. Lösung Sapogenin I aus saurem Saponin der P. a. (Konz. 1 : 5000).
5^{49}	3,9	17	0,2294	
5^{56}	4,0	17	0,2352	
5^{59}	3,9	17	0,2294	
$6^{00,5}$				$6^{00,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
6^{01}	3,9	17	0,2294	
$6^{02,5}$	3,7	17	0,2176	
6^{03}	3,8	17	0,2235	
$6^{05,5}$	3,2	14	0,2285	
6^{06}	3,0	13	0,2307	
$6^{08,5}$				$6^{08,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1666).
6^{10}	3,2	15	0,2133	
				$6^{11,5}$ wellenförmige Bewegungen.
6^{16}	2,6	12	0,2166	
$6^{17,5}$				$6^{17,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1250).
6^{18}	2,6	12	0,2166	6^{18} Kontraktionen gleichmässig und gut.
$6^{25,5}$	1,8	9	0,20	

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{53}				
2^{55}	4,3	38	0,1131	
2^{57}	4,2	33	0,1272	
2^{59}	3,9	30	0,130	
$3^{00,5}$				$3^{00,5}$ + 2 ccm (0,1 : 10,0) Konz. 1 : 2500.
3^{01}	4,3	31	0,1387	
$3^{02,5}$	3,9	27	0,1444	
3^{04}	3,9	26	0,150	
$3^{05,5}$	3,6	25	0,1440	
3^{07}				3^{07} + 2 ccm (Konz. 1 : 1250).
$3^{07,5}$	3,0	23	0,1304	$3^{07,5}$ wellenförmige Bewegungen.
3^{09}	2,4	17	0,1411	
$3^{10,5}$	2,1	15	0,140	
3^{12}	2,0	14	0,1428	
$3^{13,5}$				$3^{13,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 833).
3^{14}	1,2	13	0,0922	
$3^{15,5}$	1,5	13	0,1153	
3^{17}	1,4	12	0,1166	3^{17} Kontraktionen beginnen rechts oben, dann wellenförmige Bewegung.

Was bei diesen Versuchen auffällt, ist die merkwürdig geringe Beeinflussung, die das Sapogenin aus saurem Saponin der Polygala amara ausübt.

In der Konzentration 1 : 5000 keine besondere Beeinflussung — nur Sinken der Pulsfrequenz — in der Konzentration 1 : 2500 anfänglich nur ganz geringe Schwächung, die später stärker wird. Es lassen dann

P und Q ziemlich gleichmässig nach, so dass V gleichbleibt. In Versuch II tritt in Konzentration 1 : 2500 keine besondere Beeinflussung ein. In Konzentration 1 : 1250 Schwächung und geringe Vergiftungserscheinungen: wellenförmige Bewegungen (wie bei Versuch I in Konzentration 1 : 1666, jedoch bei 1 : 1250 wieder gute Bewegungen). Selbst in der Konzentration 1 : 833 tritt die Schwächung nicht stürmisch ein. Also ein ganz anderes Verhalten wie das Sapogenin aus neutralem Saponin der Polygala amara.

Zusammenfassung der Wirkungen des sauren und neutralen Saponins und Sapogenins der Polygala amara.

Saures Saponin:
1 : 5 000 stark giftig.
1 : 50 000 geringer Reiz anfangs, dann Schwächung.
1 : 25 000 giftig.
1 : 100 000 Reiz.
1 : 50 000 keine Schwächung.

Saures Sapogenin:
1 : 5000 nichts.
1 : 2500 geringe Schwächung.
1 : 1250—1 : 833 Schwächung.

Neutrales Saponin:
1 : 5 000 stark giftig.
1 : 50 000 Reiz.
1 : 25 000 Schwächung.

Neutrales Sapogenin:
1 : 5 000 giftig.
1 : 25 000 starke Schwächung.
1 : 50 000 anfangs Reiz, dann Schwächung.

Versuche mit Eupatorin (in Alkohol löslich 1 ccm = 10 mg in phys. NaCl-Lösung).

Eupatorin ist ein Süsstoff aus Eupatorium Rebaudianum, einer in Paraguay vorkommenden Süsstoffpflanze. Er ist von Kobert als Saponin von sehr schwacher Wirkung erkannt worden.

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
11^{20}				11^{20} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
11^{22}	5,1	26	0,1961	
|				
11^{26}	5,6	27	0,2074	
$11^{27,5}$				$11^{27,5}$ + 1 ccm (Konz. 2 : 10 000).
11^{28}	5,8	27	0,2148	
|				
11^{31}	5,6	26	0,2153	
$11^{32,5}$				$11^{32,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
11^{33}	5,9	27	0,2185	
|				
11^{36}	5,9	26	0,2269	
$11^{37,5}$				$11^{37,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1666).
11^{38}	5,7	25	0,2280	
|				
11^{41}	5,7	25	0,2280	

Eupatorin zeigt auch in den übrigen Versuchen kaum eine Beeinflussung; selbst nicht in starker Konzentration (1 : 1666).

Versuche mit Rebaudin (in Alkohol unlöslich 1 ccm = 10 mg).

Rebaudin ist neben Eupatorin in Eupatorium Rebaudianum enthalten. Es ist in abs. Alkohol unlöslich. Eupatorin ist löslich darin. Es ist von Dieterich entdeckt. Kobert erkannte es als schwaches Saponin.



Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{57}				
3^{58}	6,3	44	0,1431	
4^{02}	7,2	47	0,1531	
$4^{03,5}$				$4^{03,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
4^{04}	7,7	46	0,1673	
$4^{08,5}$	8,0	43	0,1860	
4^{10}				4^{10} + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
$4^{10,5}$	7,6	40	0,190	
4^{12}	7,0	40	0,1750	
$4^{13,5}$	6,1	38	0,1605	

Versuch II (Rana temporaria).

T.	Q.	P.	V.	
3^{21}				
3^{22}	4,8	26	0,1846	
$3^{27,5}$	6,9	37	0,1864	
3^{29}				3^{29} + 1 ccm = 10 mg (Konz. 1 : 5000).
$3^{29,5}$	7,3	39	0,1871	
3^{34}	7,4	38	0,1947	
$3^{35,5}$				$3^{35,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
3^{36}	5,2	33	0,1575	
$3^{37,5}$	4,8	22	0,2181	

Versuche mit Rebaudin-Sapogenin.

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{22}				
3^{24}	7,9	60	0,1316	
3^{26}	8,9	54	0,1648	
3^{28}	9,2	54	0,1703	
$3^{29,5}$				$3^{29,5}$ + 1 ccm = 10 mg (Konz. 1 : 5000).
3^{30}	6,8	27	0,2148	3^{30} Herz schlägt unruhig. Wellenbewegung von oben nach unten.
$3^{31,5}$	2,2	18	0,1222	$3^{31,5}$ unregelmässige Bewegungen — an der rechten Seite und Spitze.
3^{32}				3^{32} diastolischer Stillstand.

Versuch II (Rana temporaria).

T.	Q.	P.	V.	
3^{53}				3^{53} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
3^{54}	3,5	61	0,0573	
3^{56}	5,2	56	0,0928	
3^{58}	5,6	51	0,1098	
$3^{59,5}$				$3^{59,5}$ + 1 ccm 1 : 10 (in 1 ccm = 1 mg R.) Konz. 2 : 100 000.
4^{00}	6,7	63	0,1079	
$4^{04,5}$	7,1	51	0,1392	
4^{06}				4^{06} + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
$4^{06,5}$	6,5	51	0,1274	
4^{08}	5,3	49	0,1081	
$4^{09,5}$	4,9	41	0,1195	

Das Sapogenin des Rebaudins wirkt viel stärker als seine Muttersubstanz, also genau wie die Wirkung der Substanzen auf das Blut. In einer Konzentration von 1 : 5000 erfolgt sofortige Schwächung des Herzens und in $2^1/_2$ Minuten Stillstand in Diastole.





In Konzentration 1 : 50 000 sehen wir es einen deutlichen Reiz ausüben, die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt, die Pulszahl schnellt in die Höhe, um dann wieder herunterzugehen. In Konzentration 1 : 25 000 deutliche Schwächung des Herzens.

Versuche mit Crocus (Saures Saponin).

Das Crocin (färbender Bestandteil des Safrans?) ist im Zellsaft gelöst. Durch Säuren wird das Crocin zerspalten in Dextrose und Crocetin, den eigentlichen Farbstoff. Crocetin besitzt die Formel: $C_{10}\ H_{14}\ O_2$ und scheint in naher Beziehung zum ätherischen Safranöl, also zu den Terpenen zu stehen.

Versuch (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{43}				
4^{44}	7,6	56	0,1357	
4^{46}	7,7	54	0,1425	
4^{48}	8,4	52	0,1615	
$4^{49,5}$				$4^{49,5}$ + 1 ccm Crocus (Konz. 1 : 41 667) 1 ccm = 1,2 mg Saponin, 1 ccm = 20 mg Crocus.
4^{50}	9,2	51	0,1803	
$4^{51,5}$	9,3	53	0,1754	
4^{53}	9,3	53	0,1754	
$4^{54,5}$				$4^{51,5}$ + ccm (Konz. 1 : 20 883).
4^{55}	9,3	52	0,1788	
$4^{56,5}$	9,4	52	0,1807	
4^{58}	9,2	50	0,1840	
$4^{59,5}$	9,2	50	0,1840	
5^{01}				5^{01} + 1 ccm (Konz. 13 890).
$5^{01,5}$	8,9	50	0,1740	
5^{03}	8,7	51	0,1501	
$5^{04,5}$	8,1	50	0,1620	
5^{06}	7,3	50	0,1460	

In einer Verdünnung von etwa 1 : 40 000 wirkt Crocin als schwacher Reiz, ebenso noch bei 1 : 20 000, bei 1 : 14 000 jedoch schwächend.

Versuche mit Spinatsamen aus hergestelltem neutralen Saponin.

(1 ccm = 0,4 g Samen bei 1 pCt. Saponin = 40 mg Saponin.)

Im Spinatsamen, im frischen Spinat, im Büchsenspinat und im käuflichen trockenen Spinat hat Kobert je 2 Saponine nachgewiesen.

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{27}				
3^{28}	5,9	32	0,1875	
$3^{38,5}$	9,8	36	0,2722	
3^{40}	+ 0,008			3^{40} + 1 ccm.
$3^{40,5}$	8,9	34	0,2617	
3^{42}	8,0	33	0,2424	
$3^{43,5}$	6,6	31	0,2127	

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{00}				
4^{01}	2,7	25	0,108	Herz schlägt schlecht.
4^{05}	3,6	27	0,1333	
$4^{06,5}$	+ 0,008			$4^{06,5}$ + 1 ccm Spinatsamen.
4^{07}	6,1	30	0,2033	
$4^{11,5}$	4,8	35	0,1371	
4^{13}	+ 0,016			4^{13} + 1 ccm.
4^{14}	3,6	35	0,1028	



Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{12}				
4^{14}	2,4	27	0,128	
4^{21}	2,6	31	0,0838	
$4^{22,5}$	+ 0,008			$4^{22,5}$ + 1 ccm.
4^{23}	7,9	32	0,2406	
$4^{24,5}$	8,1	35	0,2314	
4^{26}	6,1	33	0,1898	
$4^{27,5}$	5,2	31	0,1671	

In einer ziemlich starken Dosis von 8 : 1000 wirkt im ersten Versuch Spinatsamen neutrales Saponin allmählich schwächend; im zweiten und dritten Versuch jedoch zeigt es (besonders in Versuch III bei einem von Anfang an ziemlich schlecht schlagenden Herzen) eine ganz auffällige gute Wirkung. P verändert sich kaum; aber die ausgetriebene Quantität steigt sehr, von 3,6 auf 6,1 und von 2,6 auf 7,9 und 8,1. Damit geht Hand in Hand die Volumensteigerung von 0,1333 auf 0,2033 und von 0,0838 auf 0,2406 — also auf das mehr als Dreifache. Aber sehr bald zeigt sich eine ungünstige Wirkung, wobei jedoch die Herzschlagzahl sehr wenig verändert ist. Es ist jedenfalls sehr interessant, wie günstig dieses Saponin auf ein schlecht schlagendes Herz wirkt!

Versuche mit dem Sapogenin des aus Spinatsamen dargestellten neutralen Saponins. (1 ccm = 0,4 g.)

Versuch (Rana temporaria).

T.	Q.	P.	V.	
3^{29}				
3^{32}	5,0	38	0,1313	
|				
3^{36}	8,2	41	0,20	
$3^{37,5}$	+ 0,008			$3^{37,5}$ + 1 ccm Sapogenin, das 0,008 entspricht.
3^{38}	8,3	43	0,1930	
|				
3^{41}	8,5	42	0,2023	
$3^{42,5}$	+ 0,008			$3^{42,5}$ + 1 ccm.
3^{43}	7,1	36	0,2218	
|				
$3^{47,5}$	7,3	34	0,2147	
3^{49}	+ 0,008			3^{49} + 1 ccm.
$3^{49,5}$	6,5	30	0'2166	

Das Sapogenin wirkt sehr viel weniger stark als das Saponin. In einer Menge, die 0,008 Saponin entsprechen, zeigt sich keinerlei Veränderung. Bei weiterem Zufügen von 0,008 (also in 0,016) sehen wir nur ein ganz allmähliches Herabgehen, wobei jedoch die Volumenmenge gleichbleibt! Also kaum eine besondere Wirkung bei ziemlich hoher Dosis.

Versuche mit Büchsenspinat.

Saures Saponin. (1 ccm = 5 mg Spinatsamen.)

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{20}				
3^{21}	6,3	37	0,1702	
|				
3^{29}	9,2	41	0,2243	
$3^{30,5}$	+ 0,0001			$3^{20,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).

T.	Q.	P.	V.	
3^{31}	8,2	28	0,2921	3^{31} geringe Einschnürung.
|				
$3^{35,5}$	8,2	24	0,3416	
3^{37}	+ 0,0002			3^{37} + 1 ccm.
$3^{37,5}$	6,9	21	0,3285	
3^{39}	5,1	36	0,1416	

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{04}				
4^{08}	4,5	23	0,1956	
|				
4^{15}	7,1	38	0,1868	
$4^{16,5}$	+ 0,0001			$4^{16,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
4^{17}	7,9	45	0,1755	
$4^{18,5}$	5,9	28	0,2107	
|				
4^{23}	5,4	28	0,1928	
$4^{24,5}$	+ 0,0001			$4^{24,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
4^{26}	4,9	29	0,1689	
|				
$4^{30,5}$	5,0	30	0,1667	
4^{32}	+ 0,0001			4^{32} + 1 ccm (Konz. 1 : 3333).
$4^{32,5}$	5,0	29	0,1724	
|				
4^{37}	3,6	28	0,1642	

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
5^{51}				
5^{53}	11,0	55	0,20	
|				
5^{59}	13,6	55	0,2472	
$6^{00,5}$	+ 0,0001			$6^{00,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 10 000).
6^{01}	13,4	55	0,2436	
|				
$6^{04,5}$	13,4	57	0,2330	
6^{07}	+ 0,0001			6^{07} + 1 ccm (Konz. 1 : 5000).
$6^{07,5}$	12,7	59	0,2330	
$6^{10,5}$	7,1	36	0,1972	
|				
6^{15}	6,2	43	0,1440	

Bei Versuch I und II ist die Volumenmenge bei 1 : 10 000 ein klein wenig vermehrt, da die Herzschlagzahl verhältnismässig stärker zurückgegangen ist als die Menge der ausgetriebenen Flüssigkeit ($V >$, $Q <$, $P <<$). In Versuch III zeigt 1 : 10 000 keinen Einfluss. Aber bei weiterem Zufügen von 1 : 10 000 (also im ganzen 0,0002) deutliches Absinken von Q, P und V in allen Fällen.

Versuche mit Büchsenspinat. Saures Sapogenin.

(1 ccm = 5 g Saponin entsprechend.)

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
2^{57}				
2^{59}	4,0	31	0,1290	
|				
3^{01}	3,3	30	0,110	
$3^{02,5}$	+ 0,1			$3^{02,5}$ + 0,1 Saponin entsprechend.



T.	Q.	P.	V.	
3^{03}	5,3	27	0,1929	
3^{06}	7,1	37	0,1918	
$3^{07,5}$	+0,1			$3^{07,5}$ + 1 ccm (Konz. 0,2).
3^{08}	7,2	38	0,1947	
3^{11}	6,7	36	0,1861	
3^{14}	6,2	35	0,1771	
$3^{15,5}$	+0,1			$3^{15,5}$ + 1 ccm (Konz. 0,3).
3^{16}	5,7	34	0,1676	
$3^{23,5}$	2,3	25	0,0920	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	F.	V.	
3^{38}				
3^{39}	5,4	29	0,1848	Herz blutet etwas.
3^{41}	2,3	27	0,0850	
$3^{42,5}$	+ 0,1			$3^{42,5}$ + 1 ccm (+ 0,1 Saponin entsprechend).
3^{43}	5,7	23	0,2478	
3^{46}	7,0	23	0,3043	3^{46} geringe Unregelmässigkeit.
$3^{47,5}$	+ 0,1			$3^{47,5}$ + 1 ccm.
3^{48}	6,4	21	0,3047	3^{51} Abschnürungen.
$3^{52,5}$	5,7	19	0,30	

In einer Stärke von 0,1 Saponin entsprechendem Sapogeninmenge zeigt das Präparat eine deutliche steigernde Wirkung, die aber bei weiterem Zufügen von 0,1 aufhört. In Versuch I erfolgt rascher Abfall, der ganz rapid wird bei weiterem Zufügen von 0,1 (also im ganzen 0,3 g), in Versuch II ziemlich langsam vor sich geht.

Versuche mit Büchsenspinat. Neutrales Sapogenin.

1 ccm Sapogenin = Saponin aus 0,05 g Saponinsamen.

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{13}				
4^{15}	4,6	25	0,1840	
4^{23}	9,3	25	0,3720	
$4^{24,5}$	+ 0,001			$4^{24,5}$ + 1 ccm (0,001).
4^{25}	10,1	28	0,3607	
$4^{26,5}$	12,7	28	0,4535	
4^{31}	11,5	34	0,3382	
$4^{32,5}$	+ 0,001			$4^{32\,5}$ + 1 ccm (+ 0,001), Konz. 0,002.
4^{33}	9,3	27	0,3444	
4^{36}	8,2	24	0,3417	
3^{39}	7,0	26	0,2692	Herz zeigt deutliche Einschnürung.

Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{55}				
4^{57}	8,7	29	0,30	
5^{02}	5,5	14	0,3928	5^{02} etwas unregelmässige Herzbewegung.
$5^{03,5}$	+ 0,001			$5^{03,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1000).

T.	Q.	P.	V.	
5^{04}	11,0	38	0,2947	
|				
5^{07}	9,0	27	0,333	
$5^{08,5}$	+ 0,001			$5^{08,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500).
5^{09}	13,0	40	0,3250	
|				
5^{13}	13,3	38	0.350	
$5^{14,5}$	+ 0,001			$5^{14,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 333).
5^{15}	12,0	38	0,3157	
$5^{17,5}$	9,8	38	0,2578	
5^{18}	6,4	37	0,1730	

In einer Konzentration von 1 : 1000 finden wir hier einen deutlichen Anstieg. Es zeigt sich in Versuch II wieder, wie günstig ein schlecht schlagendes Herz beeinflusst werden kann. In einer Konzentration von 1 : 500 aber hört die günstige Beeinflussung auf in Versuch I, in Versuch II geht sie noch weiter, um erst bei weiterem Zufügen von 0,001 aufzuhören, (also erst bei 1 : 333) und zwar zeigt sich dann eine ziemlich rasche ungünstige Wirkung. Immer bleibt die Herzschlagzahl fast ganz unbeeinflusst; es geht nur die ausgetriebene Menge stark zurück.

Betrachten wir das Büchsenspinatsaponin und die beiden Sapogenine, so sehen wir, dass das Saponin begünstigend wirkt in einer Konzentration von 1 : 10 000; aber schon schlecht bei 1 : 5000. Das saure Sapogenin zeigt in einer Konzentration, die 0,1 Saponin entspricht, eine gute Wirkung, die bei 0,2 aber schon aufhört. Das neutrale Sapogenin wirkt günstig bei 0,003. Die Sapogenine wirken also erst giftig in sehr starker Konzentration (das saure bei 0,2, das neutrale bei 0,003). Das Saponin dagegen ist viel intensiver wirkend. Es wirkt ungünstig bei 0,0002. Eine günstige Wirkung (wenn auch nur eine geringe) zeigen alle drei Präparate: das Saponin bei 0,0001, das neutrale Sapogenin bei 0,001, das saure bei 0,1. Das saure Saponin ist am unschädlichsten.

Versuche mit Glyzyrrhizinsäure Riedel.

Aus dem Süssholz wurde zuerst durch Pfaff ein süssschmeckender Stoff gewonnen, Glyzion genannt. Von Robiquet hat der Stoff den Namen Glyzyrrhizin. Nach Habermann lautet die Formel für Glyzyrrhizinsäure: $C_{44}H_{62}O_{18}$; nach Rasenack: $C_{44}H_{60}O_{18}$ (1 ccm = 10 mg der Säure als Na-Salz).

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{29}				
3^{30}	4,1	21	0,20	
3^{34}	5,1	28	0,182	
3^{35}	1 ccm = 0,00002 Gl.			$3^{35,5}$ + 1 ccm Glyzyrrhizinsäure Riedel verd. 1 : 10 (Konz. 1 : 50 000).
3^{36}	5,4	29	0,186	
|				
3^{42}	5,9	31	0,190	
$3^{43,5}$	+ 0,00002			$3^{43,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
3^{44}	5,8	30	0,1930	
$3^{45,5}$	5,9	30	0,1967	
3^{47}	5,2	30	0,1730	
3^{50}	+ 0,00002			3^{50} + 1 ccm (Konz. 1 : 12 500).
$3^{52,5}$	5,1	31	0,164	
3^{54}	+ 0,00004			
3^{56}	4,2	31	0,135	Nach 2 ccm Zufügung beginnende Abschnürung: wellenförmige Bewegung (Konz. 4 : 8250).



Versuch II (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{23}				
3^{24}	6,1	39	0,1564	
3^{28}	6,7	35	0,1914	
$3^{29,5}$	+ 0,0002			$3^{29,5}$ + 1 ccm Gl. 1 pCt. (Konz. 1 : 5000).
3^{30}	7,1	36	0,1972	
$3^{31,5}$	7,0	36	0,1944	
3^{33}				3^{33} wellenförmige Bewegung.
$3^{34,5}$				$3^{34,5}$ starke Herzunruhe.
$3^{39,5}$	2,8	17	0,1647	
3^{41}				3^{41} Herz still.

Versuch III (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{56}				
3^{58}	2,4	15	0,160	
4^{05}	4,1	22	0,1863	
$4^{06,5}$	+ 0,0001			$4^{06,5}$ + 1/2 ccm Gl. 1 pCt. (Konz. 1 : 10 000).
4^{07}	4,0	21	0,1904	
4^{11}	3,9	20	0,1950	
$4^{15,5}$	4,1	21	0,1952	
4^{17}	+ 0,0001			4^{17} + 1/2 ccm (Konz. 1 : 5000).
$4^{17,5}$	3,6	21	0,1714	$4^{17,5}$ Bewegung ungleichmässig.
4^{19}	2,3	18	0,1277	
$4^{20,5}$	1,8	19	0,0947	$4^{20,5}$ geringe Herzaktion.

Versuch IV (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{48}				4^{48} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
4^{49}	3,2	18	0,1777	
4^{57}	5,2	29	0,2034	
$4^{58,5}$	+ 0,0001			$4^{58,5}$ + 1/2 ccm Gl. 1 pCt. (Konz. 1 : 10 000).
4^{59}	5,7	29	0,1965	
$5^{03,5}$	3,6	20	0,180	
5^{05}	3,5	18	0,1944	Immer langsamer werdend.
5^{12}				Fast Stillstand.

Die Glyzyrrhizinsäure Riedel zeigt in einer Konzentration von 1 : 50 000 nur geringe Wirkung; in Konzentration 1 : 25 000 vielleicht geringe Steigerung. 1 : 5000 wirkt sehr rasch tödlich; 1 : 10 000 und 1 : 12 500 langsam schwächend.

Versuche mit Glyzyrrhizinsäure zerkocht.

1 ccm = 10 mg berechnet auf Gl.

Versuch I (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{21}				3^{21} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
3^{23}	8,4	41	0,2048	
3^{29}	+ 11,6	45	0,2577	
3^{30}	0,00002			$3^{30,5}$ + 1 : 50 000 + 1 ccm 1 proz. Gl. zerkocht.
3^{31}	12,0	49	0,2448	3^{31} beginnende Abschnürungen.
3^{37}	6,0	47	0,1276	3^{37} Abschnürung, unregelmässige Herztätigkeit.

Versuch II (Rana esculenta. weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
$4^{09,5}$				
4^{11}	7,1	34	0,2088	
4^{17}	9,8	43	0,2279	$4^{18,5}$ + 0,00001 (+ 1/2 ccm).
$4^{18,5}$	+ 0,00001			
4^{19}	10,0	43	0,2325	
$4^{20,5}$	9,9	42	0,2357	
4^{25}	9,3	40	0,2325	
4^{28}	8,2	38	0,2157	
$4^{29,5}$	+ 0,00001			$4^{29,5}$ + 1/2 ccm (Konz. 1 : 50000).
4^{30}	6,2	36	0,1694	
4^{35}	1,6	16	0,10	Unregelmäsige Bewegungen. Peristaltik.

Versuch III (Rana esculenta, weibl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{21}				
3^{22}	6,7	26	0,2574	
3^{28}	5,8	19	0,3052	
$3^{29,5}$	+0,00001			$3^{29,5}$ + 1/2 ccm Gl. zerkocht.
3^{30}	5,9	19	0,3105	
3^{36}	6,1	20	0,3050	
$3^{37,5}$	+0,000005			$3^{37,5}$ + 1/2 ccm.
3^{38}	6,9	24	0,2875	
3^{45}	6,0	23	0,2608	
$3^{46,5}$	+0,000005			$3^{46,5}$ + 1/4 ccm (= 7 Tropfen).
3^{47}	5,5	22	0,250	
3^{50}				3^{50} peristaltische Unruhe, wellenförmige Bewegungen.
$3^{51,5}$	1,5	18	0,0833	

In einer Verdünnung von 2 : 100 000 zeigt das zerkochte Glyzyrrhizin sofort giftige Wirkung. Bei 1 : 100000 finden wir anfangs vielleicht leichte Verbesserung der Herzarbeit, die bei weiterem Zufügen von 0,00001 sofort und rapide nachlässt. Der Abfall ist nicht so stark bei Zufügen von 1 : 200 000; er geht dann viel langsamer vor sich.

Also in Verdünnung von 1 : 100000 anfangs etwas günstige Wirkung, stark giftig bei 1 : 50 000.

Es wirkt also stärker als Glyzyrrhizinsäure Riedel.

Versuche mit Zuckerrübenfrüchten.

In den Knollen der Zucker- und Futterrübe hat Kobert je zwei Saponine nachweisen können. Ausserdem fand er zwei damit nahverwandte, aber wohl nicht identische Saponine in dem sogenannten Rübensamen, d. h. in den Früchten beider Rübenarten. Bei der Zuckerrübe findet sich das Saponin sowohl in dem Samen, in den Knollen, als auch in den Blättern. K. Smolenski bezeichnete eine aus Abfallstoffen der Petersburger Zuckerfabrik hergestellte Substanz als Glukuronoid. Kobert hält sein saures Saponin der Zuckerrübenknollen, das auch Glukuronsäure enthält, für identisch mit dem Glukuronoid von Smolenski und spricht es als gepaarte Glukuronsäure an. Smolenski stellte als die hydrolytische Spaltungsformel auf:

$$\underset{\text{glukuronoidsaures Saponin = saures Saponin}}{C_{28}H_{44}O_8} + H_2O = \underset{\text{Rübenharzsäure = Sapogenin des sauren Saponins}}{C_{22}H_{36}O_2} + \underset{\text{Glukuronsäure.}}{C_6H_{10}O_7}$$

Neben dem Glukuronoid in der Zuckerrübenknolle findet sich noch ein neutrales Saponin, das aber eine ganz andere Zusammensetzung zeigt. Bei der Spaltung liefert es keine Glukuronsäure. Der Saponingehalt der Zuckerrübe ist viel grösser als der der Futterrübe. Saures Zuckerrübensaftsaponin löst aus 1—2 proz. Blut verschiedener Tierarten noch bei 50 000 facher Verdünnung und in ausgewaschenen Blutkörperchen bei 100 000 facher Verdünnung den Blutfarbstoff aus.

Das Aglykon $C_{22}H_{36}O_2$ ist das Endsapogenin des sauren Saponins; es ist nach Smolenski identisch mit der 1898 von Andrlik und Votoček analysierten Rübenharzsäure.

Zuckerrübenfrüchte (saures Saponin).

1 ccm = 1 g.

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{35}				3^{35} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
3^{37}	9,5	38	0,25	
3^{43}	9,8	29	0,3379	
$3^{44,5}$	+ 0,02			$3^{44,5}$ + 1 ccm. Sofortiger Stillstand in Diastole.

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{01}				
4^{03}	6,1	65	0,0938	
4^{07}	9,7	64	0,1515	
$4^{08,5}$	+ 0,002			$4^{08,5}$ + 1 ccm (1 : 10). Herzkontraktionen sofort schwächer, Abschnürung an der Spitze.
4^{09}	5,3	50	0,106	
$4^{13,5}$	3,5	51	0,0686	Herz beginnt zu bluten.

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{38}				
4^{40}	7,8	62	0,1258	
4^{46}	10,5	59	0,17797	
$4^{47,5}$	+ 0,0002			$4^{47,5}$ + 1 ccm (1 : 100). Konz. 1 : 5000.
4^{48}	11,5	58	0,19827	
				$4^{49,5}$ geringe Abschnürung.
4^{54}	12,2	55	0,22181	
$4^{55,5}$	+ 0,0002			$4^{55,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
4^{56}	12,2	52	0,23461	
4^{59}	12,0	51	0,2353	
$5^{00,5}$	+ 0,0002			$5^{00,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1667).
5^{01}	11,3	49	0,2306	
$5^{05,5}$	9,8	49	0,20	
5^{07}	+ 0,0002			5^{07} + 1 ccm (Konz. 1 : 1250).
$5^{07,5}$	8,4	44	0,1909	
$5^{10,5}$	7,3	39	0,1871	



Versuch IV (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{59}				
4^{00}	8,0	38	0,2105	
|				
4^{06}	9,4	28	0,3357	
$4^{07,5}$	+ 0,0002			$4^{07,5}$ + 1 ccm (1 : 100). Konz. 1 : 5000.
4^{08}	9,6	28	0,3428	
|				
$4^{12,5}$	9,4	27	0,3481	
4^{14}	+ 0,0002			4^{14} + 1 ccm (Konz. 1 : 2500).
$4^{14,5}$	8,5	24	0,3541	
|				
4^{19}	11,0	32	0,34375	
$4^{20,5}$	+ 0,0002			$4^{20.5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 1667).
4^{21}	12,0	37	0,3243	
|				
$4^{28,5}$	11,4	39	0,2923	
4^{30}	+ 0,0002			4^{30} + 1 ccm (Konz. 1 : 1250).
$4^{30,5}$	10,4	39	0,2667	
|				
4^{35}	8,1	36	0,2250	

Das saure Saponin der Zuckerrübenfrüchte wirkt sofort tödlich auf das Herz in einer Konzentration von 1 : 50. Auch bei Zufügen von 0,002 sieht man ein sofortiges Nachlassen der Herzarbeit.

Bei Zufügen von 0,0002 (Konzentration 1 : 5000) finden wir eine geringe Verstärkung, die weitergeht bei nochmaligem Zusetzen von 0,0002 (also insgesamt 0,0004), Bei 0,0006 aber bemerkt man ein Absinken, das stärker wird bei 0,0008.

Es liegt also die Giftgrenze bei 0,0006. Konzentration 1 : 1667.

Versuche mit Glukuronoid der Zuckerrüben (Anfangssapogenin).

1 ccm = 2 mg (0,002) nach $1^1/_2$ stündigem Zerkochen.

Versuch I (Rana esculenta)..

T.	Q.	P.	V.	
3^{57}				
3^{59}	5,0	22	0,2272	
|				
4^{03}	6,8	24	0,2833	
$4^{04,5}$	+ 0,00004			$4^{04,5}$ + 1 ccm (Anfangssapogenin). Konz. 1:25000).
4^{05}				Herz hört sofort auf zu schlagen.

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{55}				
3^{59}	5,9	43	0,1372	
|				
$4^{02,5}$	6,6	50	0,1320	
4^{04}	+ 0,000004			4^{04} + 1 ccm (1 : 10). Konz. 1 : 250 000.
$4^{04,5}$	6,3	50	0,1260	$4^{04,5}$ sofort Abschnürung.
4^{06}	4,7	51	0,0921	
$4^{07.5}$	2,0	43	0,0465	

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{25}				
4^{27}	5,5	19	0,2894	
4^{29}	5,9	21	0,2809	
$4^{30,5}$	+ 0,0000004			$4^{30,5}$ + 1 ccm (1 : 100). Konz. 1 : 2500000.
4^{31}	5,7	24	0,2375	
$4^{32,5}$	4,7	17	0,2235	

T.	Q.	P.	V.	
4^{34}	+ 0,0000004			4^{34} + 1 ccm (Konz. 1 : 1 250 000).
$4^{35,5}$	4,0	12	0,3353	
4^{36}	4,1	12	0,3416	
4^{38}	9,1	35	0,260	
$4^{39,5}$	+ 0,0000004			$4^{39,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 833 333).
4^{40}	9,9	40	0,2485	4^{40} unregelmässige Herzbewegung.

Versuch IV (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{58}				
4^{59}	8,7	37	0,2081	
|				
5^{03}	6,3	29	0,2172	
$5^{04,5}$	+ 0,0000004			$5^{04,5}$ + 1 ccm (1 : 100). Konz. 1 : 2 500 000.
5^{05}	6,2	29	0,2137	
$5^{06,5}$	5,8	28	0,2071	
5^{08}	+ 0,0000004			5^{08} + 1 ccm (Konz. 1 : 1 250 000).
$5^{08,5}$	5,4	28	0,1928	
5^{10}	6,8	27	0,2518	
$5^{14,5}$	8,8	29	0,3034	
5^{16}	+ 0,0000004			5^{16} + 1 ccm (Konz. 1 : 833 333).
$5^{16,5}$	9,1	31	0,2935	
5^{21}	8,5	30	0,2833	

Versuch V (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{20}				
3^{22}	7,0	53	0,1320	
|				
3^{28}	8,0	50	0,160	
$3^{29,5}$	+ 0,0000008			$3^{29,5}$ + 2 ccm (1 : 100). Konz. 1 : 1 250 000.
3^{30}	8,1	53	0,1528	
|				
3^{33}	8,1	53	0,1528	
|				
$3^{36,5}$	+ 0,0000008			$3^{36,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 625 000).
3^{37}	6,0	55	0,1090	

Versuche mit neuem Glukuronoid der Zuckerrübe.

1 ccm = 1 mg.

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{57}				
3^{59}	2,2	40	0,0550	
$4^{01,5}$	+ 0,0000002 (2 : 10 Mill.)			$4^{01,5}$ + 1 ccm (1 : 100) Konz. 1 : 5 000 000.
4^{02}	5,2	41	0,1257	
|				
4^{05}	5,4	44	0,1227	
$4^{06,5}$	+ 0,0000002			$4^{06,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 2 500 000).
4^{07}	5,4	43	0,1255	
|				
$4^{11,5}$	4,6	36	0,1276	
4^{13}	+ 0,0000002			4^{13} + 1 ccm (Konz. 1 : 1 666 667).
$4^{13,5}$	4,4	34	0,1294	
4^{15}	4,3	33	0,1303	

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{41}				
3^{42}	4,8	20	0,240	
|				
3^{48}	8,4	26	0,3230	
$3^{49,5}$	+ 0,000002			$3^{49,5}$ + 1 ccm (1 : 10) Konz. 1 : 500 000.



T.	Q.	P.	V.	
3^{50}	8,4	27	0,3111	
|				
3^{53}	7,8	24	0,3250	
$3^{54,5}$	+ 0,000002			$3^{54,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
3^{55}	8,0	24	0,3330	-
|				
$3^{59,5}$	8,4	26	0,3230	
4^{01}	+ 0,000002			4^{01} + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
4^{02}	8,2	26	0,3192	
|				
4^{08}	7,6	28	0,2714	
$4^{09,5}$	+ 0,000002			$4^{09,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 125 000).
4^{10}	6,8	28	0,2428	
$4^{11,5}$	6,1	27	0,2259	

Die Wirksamkeit der Glukuronoide der Zuckerrübenfrüchte ist für Sapogenine sehr beträchtlich. Das Anfangssapogenin wirkt sofort vergiftend noch in einer Verdünnung von 1 : 25 000 und gar noch bei 1 : 250 000. Sehr interessant ist das Ergebnis der Versuche III und IV, das ganz gleichsinnig ist. In einer Verdünnung von 1 : 2 500 000 finden wir eine geringe Schädigung des Herzes. Bei weiterem Zufügen von 1 : 2 500 000 (also Verdünnung von 1 : 1 250 000) sehen wir ganz auffallende Verstärkung der Herzkraft. Die Quantität der ausgetriebenen Flüssigkeit steigt von 4,1 auf 9,1 und 9,9 und von 6,8 auf 9,8 und 9,1. Erst bei 1 : 833 333 zeigt sich ein Nachlassen der Herzarbeit. Im letzten Versuch ist die schädigende Konzentration bei 1 : 625 000.

Das neue Glukuronoid zeigt keine so starke Wirkung. Eine Erhöhung der Leistung sehen wir bei 1 : 5 000 000 und bei 1 : 500 000. In einer Verdünnung von 1 : 250 000 und 1 : 166 667 wirkt die Substanz schädigend.

Versuche mit Futterrüben-Saponin. (1 ccm = 1 mg.)

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{25}				
3^{27}	1,6	17	0,2285	
|				
3^{33}	6,5	30	0,2166	
$3^{34,5}$	+ 0,000002			$3^{34,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
3^{35}	6,6	31	0,2129	
|				
3^{38}	6,4	35	0,1828	3^{38} Arhythmie.
$3^{41,5}$	4,8	30	1,160	$3^{41,5}$ Abschnürung.

Versuch II (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{29}				
3^{30}	8,9	44	0,2022	
|				
3^{34}	8,9	37	0,2378	
$3^{35,5}$	+ 0,000002			$3^{35,5}$ + 1 ccm (1 : 10) Konz. 1 : 500 000.
3^{36}	9,1	39	0,2333	
|				
3^{39}	9,3	41	0,2268	
$3^{40,5}$	+ 0,000002			$3^{40,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).

T.	Q.	P.	V.	
3^{41}	9,5	42	0,2261	
|				
3^{44}	9,4	41	0,2292	
$3^{45,5}$	+ 0,000002			$3^{45,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
3^{46}	9,2	41	0,2243	
|				
$3^{57,5}$	8,1	46	0,1760	

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{08}				
4^{09}	6,7	30	0,2233	
|				
4^{13}	8,6	40	0,2150	
$4^{14,5}$	+ 0,000002			$4^{14,5}$ + 1 ccm (1 : 10) Konz. 1 : 500 000.
4^{15}	8,6	41	0,2097	
|				
4^{18}	8,5	41	0,2073	
$4^{19,5}$	+ 0,000002			$4^{19,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
4^{20}	8,7	43	0,2023	
|				
4^{23}	8,4	42	0,20	
$4^{24,5}$	+ 0,000002			$4^{24,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
4^{25}	8,5	43	0,1976	
|				
$4^{29,5}$	7,2	41	0,1756	

Versuche mit Futterrübensaponin (saures neutralisiert).
(1 ccm = 0,4 mg.)

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
3^{58}				3^{58} Beginn des Versuchs. 50 ccm R. L.
$4^{02,5}$	3,3	19	0,1736	
|				
4^{06}	4,0	19	0,2105	
4^{07}	+ 0,000008			$4^{07,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 125 000).
4^{08}	4,2	20	0,210	
|				
4^{11}	4,5	21	0,2142	
$4^{12,5}$	+ 0,000008			$4^{12\,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 62 500).
4^{13}	4,5	21	0,2142	
|				
4^{16}	4,4	21	0,2095	
$4^{17,5}$	+ 0,000008			$4^{17,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 41 667).
4^{18}	4,3	20	0,2150	
|				
4^{21}	4,1	20	0,2050	
$4^{22,5}$	+ 0,000008			$4^{22,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 31 250).
4^{23}	3,9	20	0,1950	
|				
4^{26}	3,3	18	0,1833	

Das Futterrübensaponin zeigt in Verdünnung von 1 : 50 000 deutliche Schädigung des Herzens. In grossen Verdünnungen wie 1 : 500 000 ist kaum ein Einfluss wahrnehmbar; bei allmählichem Zufügen findet man keine besondere Wirkung, bei der Verdünnung von 1 : 166 666 beginnt vielleicht der Abfall.

Bei einem anderen Futterrübensaponin ist bei langsamem Zufügen eine Wirkung nicht zu konstatieren bis zu einer Konzentration von

1 : 41 667; erst etwa bei 1 31 250 tritt Schädigung des Herzens auf. Jedenfalls ist in diesen Verdünnungen keine starke Wirkung zu sehen.

Versuche mit Futterrüben-Knollen (Sapogenin des sauren Saponins).
(1 ccm = dem Sapogenin aus 1 mg des sauren Saponins der Futterrüben-Knollen.)

Versuch I (Rana esculenta, männl.).

T.	Q.	P.	V.	
4^{35}				
4^{37}	4,6	54	0,0851	
|				
4^{41}	5,3	55	0,0963	
$4^{42,5}$	+ 0,00002			$4^{42,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
4^{43}	5,2	53	0,0981	
|				$4^{44,5}$ geringer wellenförmiger Ablauf.
4^{49}	5,6	51	0,1098	
$4^{50,5}$	+ 0,00002			$4^{50,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
4^{51}	5,9	51	0,1158	
|				
$4^{55,5}$	6,5	48	0,1354	
4^{57}	+ 0,00002			4^{57} + 1 ccm (Konz. 1 : 16 667).
$4^{57,5}$	6,8	47	0,1446	
|				
$5^{00,5}$	6,9	45	0,1533	
5^{02}	+ 0,00002			5^{02} + 1 ccm (Konz. 1 : 12 500).
$5^{02,5}$	6,9	45	0,1533	$5^{02,5}$ starke Wellenbewegungen.
|				
$5^{05,5}$	5,7	44	0,1295	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
5^{17}				
5^{18}	3,5	16	0,2187	
|				
5^{24}	5,6	20	0,280	
5^{25}	+ 0,00002			5^{25} + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
$5^{25,5}$	6,4	19	0,3368	
|				
5^{30}	7,2	33	0,2181	
$5^{31,5}$	+ 0,00002			$5^{31,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
5^{32}	6,3	32	0,1968	
|				
$5^{36,5}$	4,9	23	0,2130	
5^{38}	+ 0,00002			5^{38} + 1 ccm (Konz. 1 : 16 667).
$5^{38,5}$	4,6	20	0,230	
|				
$5^{41,5}$	4,6	21	0,2190	

Versuch III (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
11^{13}				
11^{15}	5,2	70	0,0742	
|				
11^{20}	5,6	65	0,0861	
$11^{21,5}$	+ 0,00002			$11^{21,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 50 000).
11^{22}	4,9	63	0,0777	sofortige Abschnürung an der Spitze.
|				
$11^{26,5}$	6,3	56	0,1125	
11^{28}	+ 0,00002			11^{28} + 1 ccm (Konz. 1 : 25 000).
$11^{28,5}$	6,2	53	0,1169	$11^{28,5}$ Wellenbewegungen von oben nach unten verlaufend.
|				
11^{33}	4,6	55	0,0836	peristaltische Bewegungen.



Die Wirkung des Sapogenins der Futterrübenknollen ist nicht besonders gross. Wir finden in seiner Verdünnung von 1 : 50 000 und 1 : 25 009, auch noch bei 1 : 16 667 keine besondere Beeinflussung. In Versuch I tritt der schädigende Einfluss bei 1 : 12 500, in Versuch II und III schon bei 1 : 50 000 ein.

Versuche mit Rübenharzsäure.

(Sapogenin des sauren Zuckerrübenknollensapogenins 1 ccm = 0,1 mg.)

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
3^{25}				
3^{26}	1,3	64	0,0203	
|				
3^{31}	3,6	65	0,0553	
$3^{32,5}$	+ 0,000002			$3^{32,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500 000).
3^{33}	4,0	62	0,0645	
|				
$3^{37,5}$	4,7	57	0,0824	
3^{39}	+ 0,000002			3^{39} + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
3^{40}	5,7	60	0,0950	
|				
3^{43}	5,1	55	0,0927	
$3^{44,5}$	+ 0,000002			$3^{44,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
3^{45}	5,0	54	0,0925	
|				
3^{48}	4,8	53	0,0905	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{01}				
4^{02}	3,1	75	0,0413	
|				
4^{06}	4,3	73	0,0589	
$4^{07,5}$	+ 0,000002			$4^{07,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500 000).
4^{08}	4,3	68	0,0632	
|				
4^{11}	4,3	64	0,0687	
$4^{12,5}$	+ 0,000002			$4^{12,5}$ + 1 ccm (Konz. (1 : 250 000).
4^{13}	4,5	62	0,0725	
|				
$4^{19,5}$	6,1	56	0,1089	
4^{21}	+ 0,000002			4^{21} + 1 ccm (Konz. 1 : 166 667).
$4^{21,5}$	6,1	56	0,1089	
|				
4^{24}	6,0	55	0,1090	
4^{26}	+ 0,000002			4^{26} + 1 ccm (Konz. 1 : 125 000).
$4^{26,5}$	6,1	55	0,1109	
|				
4^{33}	6,0	53	0,1132	

Rübenharzsäure zeigt in hohen Verdünnungen (1 : 500 000) keine schädigende Wirkung. Die Wirkung ist gering. Bei 1 : 250 000 ganz geringe Steigerung der Herzkraft.

Versuche mit saurem Saponin der roten Gartenerde. (1 ccm = 0,1 mg.)

Versuch I (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.
3^{57}			
3^{59}	3,2	27	0,1185
|			
4^{03}	3,5	21	0,140



T.	Q.	P.	V.	
$4^{04,5}$	+ 0,000002			$4^{04,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500 000).
4^{05}	3,2	23	0,1391	
|				
$4^{09,5}$	3,0	20	0,150	
4^{11}	+ 0,000002			4^{11} + 1 ccm (Konz. 1 : 250 000).
$4^{11,5}$	2,9	21	0,1380	
|				
$4^{15,5}$	3,2	23	0,1391	$4^{15,5}$ zeitweise unregelmässige Herzaktion.
4^{17}	2,9	20	0,1450	

Versuch II (Rana esculenta).

T.	Q.	P.	V.	
4^{30}				
4^{31}	6,7	41	0,1634	
|				
$4^{37,5}$	6,4	21	0,3047	
$4^{38,5}$	+ 0,000002			$4^{38,5}$ + 1 ccm (Konz. 1 : 500 000).
$4^{39,5}$	6,1	20	0,3050	
|				
4^{43}	5,4	18	0,30	
usw.				

In so hoher Verdünnung (1 : 500 000 und 1 : 250 000) ist kaum ein Einfluss bemerkbar.

Zusammenfassung.

	Giftig	Schwächend Konzentration:	Steigernd
Digitonin Kiliani	1 : 50 000	—	1 : 500 000
Anfangssapogenin von Digit. Kiliani	—	1 : 12 500 (Beginn).	—
Digitonin cryst. Merck	1 : 50 000	1 : 250 000 (Beginn).	1 : 500 000
Sapogenin des Digit. cryst. Merck	—	1 : 8 333	1 : 25 000
Gitonin (Windaus)	—	1 : 500 000	1 : 1 250 000
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 250 000	1 : 500 000
Sapogenin aus Cyclamin	—	1 : 2 500	1 : 10 000
Saponalbin	1 : 50 000	1 : 250 000	(1 : 500 000 ohne Wirkung)
Sapogenin des Saponalbins	—	1 : 33 333	1 : 100 000
Smilacinum cryst. Merck	1 : 10 000	1 : 50 000	1 : 100 000
Sapogenin des Smilacinum cryst. Merck	—	1 : 5 000	1 : 10 000
Sapindus-Saponin	1 : 58 800	1 : 294 000	1 : 588 000
Sapogenin des Sapindus-Saponins	—	1 : 25 000	1 : 50 000
Saponin Sthamer	1 : 50 000	1 : 250 000 (Beginn).	1 : 500 000 (sehr gering) bis 1 : 250 000
Sapogenin des Saponins Sthamer	1 : 2 500	1 : 3 333	1 : 5 000 bis 1 : 10 000
Herniaria-Saponin	1 : 5 000	1 : 25 000	1 : 50 000 bis 1 : 100 000
Herniaria-Sapogenin	—	1 : 33 333	1 : 100 000
Herniaria-Dekokt (neutr. Sapogenin in Methylalkohol lösl.)	1 : 25 000	1 : 125 000	(1 : 250 000 ohne Wirkung)
Herniaria-Dekokt (neutr. Sapogenin in Essigester lösl.)	—	1 : 125 000	1 : 500 000
Senegin	—	1 : 2 500	1 : 5 000
Sapogenin des Senegins	—	1 : 25 000	(1 : 33 333 ohne Wirkung)
Neutrales Saponin der Polygala amara	1 : 5 000	1 : 25 000	1 : 50 000
Sapogenin aus neutralem Saponin der Polygala amara	1 : 5 000	1 : 25 000	1 : 50 000



	Giftig	Schwächend Konzentration:	Steigernd
Saures Saponin der Polygala amara . .	1 : 5 000	1 : 33 333	1 : 50 000 bis 1 : 100 000
Sapogenin aus saurem Saponin der Polygala amara	—	1 : 1 250	—
Eupatorin		ohne Wirkung.	
Rebaudin	—	1 : 2 500	1 : 5 000
Rebaudin-Sapogenin.	1 : 5 000	1 : 25 000	1 : 50 000
Crocus (saures Saponin)	—	1 : 14 000	1 : 20 000
Spinatsamen (neutr. Saponin)	—	8 : 1000 (einmal!)	8 : 1000
Spinatsamen (neutr. Sapogenin) . . .		kaum besondere Wirkung.	
Büchsenspinat (saures Saponin) . . .	—	1 : 5000	—
Büchsenspinat (saures Sapogenin). . .	—	1 : 5	1 : 10
Büchsenspinat (neutr. Sapogenin) . . .	—	1 : 500	1 : 1000
Glyzyrrhizinsäure Riedel	1 : 5000	1 : 12 500	1 : 25 000
Glyzyrrhizinsäure, zerkocht	1 : 50 000	—	1 : 100 000
Zuckerrübenfrüchte (saures Saponin). .	1 : 500	1 : 1667	1 : 5000
Glukuronoid der Zuckerrüben	1 : 250 000	1 : 833 333	1 : 1 250 000
Futterrüben-Saponin	—	1 : 50 000	—
Futterrüben-Saponin (saures neutralisiert)	—	1 : 31 250	—
Futterrübenknollen (Sapogenin des sauren Saponins)	—	1 : 57 000	—
Rübenharzsäure (Sapogenin des sauren Futterrübenknollen-Saponins) . . .	—	—	1 : 250 000
Saures Saponin der roten Gartenerde . .		in hohen Verdünnungen ohne Einfluss.	

Ueberblicken wir diese Versuche, so sehen wir, dass fast alle untersuchten Saponinsubstanzen eine Wirkung auf das isolierte Kaltblüterherz ausüben, mit Ausnahme von Eupatorin und dem neutralen Sapogenin des Spinatsamens. Zum Teil wirken sie stark giftig noch bei sehr hoher Verdünnung; fast immer tritt bei noch stärkerer Verdünnung eine Steigerung der Herztätigkeit ein, die bei weiterem Zufügen der Substanz nachlässt und schwächend auf das Herz wirkt. Die Sapogenine zeigten fast immer eine sehr viel geringere Wirkung. Nur beim neutralen Saponin der Polygala amara und seinem Sapogenin ist ein Unterschied in der Wirkung kaum zu erkennen; die beiden Substanzen wirken gleich stark. Das Rebaudin-Sapogenin und das Sapogenin des neutralen Senegasaponins wirken stärker als ihre Muttersubstanz. Rebaudin-Sapogenin wirkt bei 1 : 5000 giftig, das Rebaudin aber zeigt erst bei 1 : 2500 eine Schwächung. Das Saponin des neutralen Senegasapogenins zeigt bei 1 : 25 000 Abfall, das Senegin erst bei 1 : 2500. Die Wirkung der Glyzirrhizinsäure Riedel und der zerkochten Glyzyrrhizinsäure ist fast gleich. Vielleicht dass die zerkochte Glyzyrrhizinsäure etwas stärker als die Glyzyrrhizinsäure Riedel wirkt. Das neutrale Sapogenin des Büchsenspinats wirkt 10 mal stärker als saures Sapogenin des Büchsenspinats.

Durch diese Versuche ist wiederum erwiesen, dass in der Tat dem Saponin eine Wirkung auf das isolierte Kaltblüterherz zukommt, wie es schon von Kobert und seinen Schülern bewiesen worden ist. Die Wirkung ist bei fast allen Präparaten eine ziemlich gleichsinnige, jedoch bestehen in bezug auf die Konzentration ganz erhebliche Unterschiede. Auch den Sapogeninen kommt eine, wenn auch meist viel geringere Wirkung als der Muttersubstanz zu.



Literaturverzeichnis.

1) J. Atlass, Ueber Senegin. Arb. aus dem pharm. Inst. zu Dorpat, herausgeg. von Prof. Dr. Kobert. Bd. 1. S. 57—99. Stuttgart 1888. F. Enke. — 2) L. Barth u. J. Herzig, Ueber Bestandteile der Herniaria. Aus den Sitzungsber. d. Kais. Akad. in Wien. Math.-naturw. Klasse. Bd. 98. Abt. IIb. April 1889. Sonderabdr. — 3) J. Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin der Wurzel von Gypsophila Struthium, der Wurzel von Saponaria officinalis, der Quillajarinde und des reifen Samens von Agrostemma Githago. I.-D. Dorpat 1874. — 4) F. Decker, Beiträge zur Kenntnis des Crocetins. Arch. d. Pharmazie. 1914. Bd. 252. H. 2. S. 139—160. I.-Diss. Würzburg 1908. — 5) Dieterich, Ueber die Bestandteile der Paraguayer Süsspflanze. Pharmaz. Zentralhalle. 1909. Nr. 22 u. 23. — 6) A. Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914. Bd. 15. S.-A. — 7) Kakowski, Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1905. Bd. 15. S. 21 bis 139. I.-Diss. Rostock 1904. — 8) Kobert, Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntnis der Saponingruppe. Arch. f. exp. Path. 1887. Bd. 23. S. 233—272. — 9) Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904. F. Enke, u. Neue Beiträge dazu: Stuttgart 1916—17. — 10) Derselbe, Die Saponingruppe; aus Hefter: Handb. d. exp. Pharmakologie. Berlin. J. Springer. — 11) Derselbe, Ueber die wirksamen Bestandteile und die Verordnungsweise der Digitalis. S.-A. aus Nr. 333 des Korr.-Bl. d. Meckl. Aerzte. Vortrag, gehalten im Rostocker Aerzteverein. 11. Mai 1912. — 12) Derselbe, Ueber zwei bisher unbekannte Bestandteile der Zuckerrübe und einiger verwandter Chenopodiaceen. Sitzungsber. d. Naturf. Gesellsch. Rostock. 1913. S. 89—94. — 13) Derselbe, Ueber neue Stoffe der Futter- und Zuckerrübenpflanze und deren biologischen Nachweis. Zeitschr. d. Vereins d. deutsch. Zuckerindustrie. Mai 1914. Bd. 64. H. 700. S. 381—396. S.-A. — 14) Derselbe, Saponinsubstanzen. Eulenburgs Realenzyklop. Berlin. Urban u. Schwarzenberg. 4. Aufl. S.-A. — 15) F. Fraft, Die Glykoside der Blätter von Digitalis purpurea. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1911. Nr. 12 u. 13. — 16) N. Kruskal, Ueber einige Saponinsubstanzen. Arb. aus dem pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. 6. S. 1 bis 88. Stuttgart 1891. F. Enke. — 17) W. Laube, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung einiger Sapogenine und der zugehörigen Saponine auf das Blut. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 10. S.-A. — 18) D. Pachorukow, Ueber Sapotoxin. Arb. aus dem pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. 1. S. 1—56. Stuttgart 1888. F. Enke. — 19) F. Ransom, Saponin und sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 13. S. 194—196. — 20) P. Rasenack, Ueber die Süssstoffe des Eupatorium Rebaudianum und des Süssholzes. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamte. 1908. Bd. 28. S. 420—443. — 21) W. Regenauer, Ein Beitrag zur biologischen Wertbestimmung einiger Saponindrogen. I.-Diss. Rostock 1912. — 22) N. Tufanow, Ueber Cyclamin. Arb. aus dem pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. 1. S. 100—145. Stuttgart 1888. F. Enke. — 23) Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea L. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875. Bd. 3. S. 16—43. — 24) W. v. Schulz, Ein Beitrag zur Kenntnis der Sarsaparille. Arb. aus dem pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. 14. S. 1—79. Stuttgart 1896. F. Enke. — 25) Windaus, Ueber die Entgiftung der Saponine durch Cholesterin. Berichte d. chem. Gesellsch. 1909. Bd. 42. S. 238.

XII.

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die aszendierende und metastatische Infektion der Bauchspeicheldrüse.

Von

Dr. **Arthur Mayer,**

dirig. Arzt der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin.

Die Rolle, die akute Infektionen in der Aetiologie der Pankreaserkrankungen spielen, ist trotz zahlreicher klinischer und experimenteller Arbeiten wenig geklärt. Es sind zwar vielfach bei Operationen von Fettnekrosen und eitrigen Pankreatitiden Mikroben aller Art (Koli, Kokken, Typhusbazillen) gefunden worden, aber es ist durchaus strittig, wie weit sie ätiologisch oder nur als sekundäre Befunde in Betracht kommen. Bei der Fettnekrose wird ja überhaupt die von Balser[1]) und Ponfik[2]) begründete, durch zahlreiche Arbeiten von Dieckhof[3]), Fritz[4]), Arnsperger[5]) u. a. gestützte mikroparasitäre Theorie jetzt allgemein abgelehnt, und den Bakterien nur eine nebensächliche Bedeutung bei der Aktivierung des Pankreassaftes zugesprochen [Polya[6]), Eppinger[7]) u. a.], oder es wird eine rein fermentative Aetiologie angenommen [Seidel[8])], und die Bakterien nur als ein ganz zufälliger und gleichgültiger Befund angesehen. Aber auch die eitrige und hämorrhagische Pankreatitis ist in ihren Einzelheiten ätiologisch durchaus unklar. Dass, was ja auch praktisch am häufigsten vorkommt, Entzündungsprozesse der Gallenwege auf das Pankreas übergreifen, macht ja der Erklärung keine Schwierigkeiten. Auch die Erkrankungen des Pankreas im Anschluss an ulzeröse Prozesse des Magens und des Duodenums sind in ihrem Mechanismus verständlich, besonders seit Bartels[9]) in einwandfreien Untersuchungen die vielfachen lymphatischen Beziehungen des Darms zum Pankreas klargelegt hat. Es scheint sogar zu isolierten Erkrankungen des lym-

1) Balser, Virchow's Arch. Bd. 90 u. Verh. d. XI. Kongr. f. innere Med. 1892.

2) Ponfick, Virchow's Arch. Bd. 56 u. Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 17.

3) Dieckhof, Inaug.-Diss. Rostock 1894 u. Beiträge zur pathol. Anat. des Diabetes. Leipzig 1895.

4) Fritz, Akute Pankreatitis. Boston 1889.

5) Arnsperger, Münchener med. Wochenschr. 1911.

6) Polya, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 49 u. Mitteilg. a. d. Grenzgebieten. Bd. 24.

7) Eppinger, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905.

8) Seidel, Beitrag zur klin. Chir. Bd. 85 u. Zeitschr. f. Chir. 1910.

9) Bartels, Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Teil. 1904, 1906, 1907.



phatischen Apparates im Pankreas kommen zu können, ohne dass das Drüsengewebe selbst beteiligt ist [Arnsperger[1]), Deaver[2]), Capelli[3]) u. a.]. Durchaus unsicher ist aber, ob und in welchem Umfang vom Darm aus durch die Ausführungsgänge der Drüse aszendierende Infektionen bedeutsam sind, und vor allem welche Rolle metastatische Entzündungen bei akuten Infektionskrankheiten spielen. Diesen beiden Fragen gelten meine nachfolgenden experimentellen und klinischen Untersuchungen.

Man müsste annehmen, dass bei dem geringen Sekretionsdruck der Drüse, der bei Kaninchen nur 16,8—17,3 mm Wasser beträgt [Heidenhain[4])], also sehr viel niedriger als der der Galle ist (40—120 mm), Keime aus dem Darm sehr leicht aszendieren können, und selbst leichte Schwellungen der Schleimhaut ausreichen müssten, um den Abfluss der Drüse zu verhindern und damit die Infektion zu begünstigen. Dazu kommt, dass der Odde-Hellysche Sphinkter durch Einrisse und Narben leicht insuffizient wird. Ist aber der Duktus Wirsungi durch Schwellungen oder Konkremente verlegt, so kann der Duktus Santonini nur selten Ersatz bieten, da er in 80—50 pCt. aller Fälle wie Opie[5]), oder sogar in 80—90 pCt. wie Ruge[6]) angibt, obliteriert, oder so eng ist [Helby[7])], dass er das gestaute Sekret nicht ableiten kann. Schliesslich ist auch die vis a tergo beim Pankreas sehr viel geringer als bei der Galle, nicht nur weil die Gallenblasenmuskulatur durch Kontraktion doch noch manches Hindernis überwinden kann, sondern weil auch, wie Lazarus[8]) mit Recht betont, die exprimierende Kraft der Inspiration beim Pankreas nicht so bedeutsam wie bei der Leber ist, die mit ihrer ganzen Konvexität dem Zwerchfell anliegt.

Tatsächlich ist aber eine Einwanderung von Keimen aus dem Darm sehr erschwert, weil 1. die lebende Darmwand eine starke keimtötende Kraft hat [Rolly und Liebermeister[9])] und daher überhaupt pathogene Keime entkräftet werden, weil 2. das Pankreassekret selbst bis zu einem gewissen Grad bakterizid wirkt und weil 3. wie Strecker[10]) gezeigt hat, der schräg durch die Darmwand verlaufende Ausführungsgang einen guten Verschluss gegen das Duodenum sichert.

Was den ersten Punkt, die bakterizide Wirkung der lebendigen Darmwand betrifft, so sei daran erinnert, dass im Gegensatz zu den Arbeiten von Nocard, Porcher und Desoubry, Rosenberger, Zweifel, Rossbach, von Zahn, Rindfleisch, Meissner, besonders

---

1) Arnsperger, Münchener med. Wochenschr. 1911.
2) Deaver, Med. rec. 1911.
3) Capelli, Policl. 1909. Nr. 16.
4) Heidenhain, Pflüg. Arch. Bd. 10.
5) Opie, Die Krankheit des Pankreas. London 1903.
6) Ruge, Arch. f. klin. Chir. Bd. 87.
7) Helby, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52.
8) Lazarus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51.
9) Rolly und Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
10) Strecker, Sitz.-Ber. d. math.-natur. Kl. d. Königl. Akad. d. Wissenschaften zu Wien. 1909. Bd. 3. S. 118.

von Hauser[1]), Neisser[2]) und Birch-Hirschfeld[3]) die Durchwanderung von Darmkeimen durch die gesunde Darmwand entschieden bestritten wird. Es ist also durchaus unwahrscheinlich, dass Mikroben unter Umgehung der Pankreasausführungsgänge bei gesunder Darmwand in die Bauchspeicheldrüse eindringen sollten. Dass die Verhältnisse im kranken Darm, besonders bei der Läsion der Epithelschicht [Heubner[4]), Bosc-Blanc[5]), Béco[6]) u. a.] anders liegen, ist sicher. Davon wird noch weiter unten die Rede sein. Aber in der Mehrzahl aller Fälle, um die es sich hier handelt, werden kaum tiefer greifende Darmschädigungen vorkommen. Es ist daher anzunehmen, dass bei der aszendierenden Infektion, vor allem aber bei der metastatischen, die Einwanderung von Mikroben in das Pankreas andere Ursachen haben muss, als eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Darmwand.

Nun ist die Bakterizidie des Pankreas selbst, wie Kottlar[7]) nachwies, beschränkt. Sie ist nach den Untersuchungen Kottlar's gegenüber Milzbrand und pathogenen Kokken am stärksten, geringer gegenüber Koli-, Typhus- und Cholerakeimen.

Eigene Versuche von mir zeigen auch, dass der Pankreassaft genau so, wie es Fornet[8]) für die Galle nachgewiesen hat, in seiner bakteriziden Kraft erlahmt, wenn eine allzugrosse Menge hochvirulenter Keime seiner Wirksamkeit ausgesetzt wird.

Die Untersuchungen von Gilbert und Lippmann[9]) haben auch in der Tat gelehrt, dass zwar die Ausführungsgänge der Drüse an ihren peripheren Enden sehr keimreich, bereits aber 2 cm oberhalb der Einmündungsstelle steril sind. Nur anaerobe Bakterien sind, wie in den Gallenwegen, noch weiter oben hier und da zu finden.

Die Ursache, aus der es trotz dieser der Entwicklung von Keimen so ungünstigen Verhältnisse zu einer aszendierenden Infektion kommt, werden von Carnot[10]) in einer besonderen Störung der Drüsenkonstitution gesehen; „die Bakterien werden durch die Gesamtheit der Reaktions- und Defensivkräfte der Drüse in Respekt gehalten". In dieser der Drüsen eigenen Konstitution gibt es nach Carnot individuelle, hereditäre und familiäre Anlagen, die sie für diese oder jene Läsion anfällig machen. So haben gewisse Familien eine besondere Prädisposition für die Invasion ihrer verschiedenen Drüsen mit Bakterien, was Gilbert und Lereboullet[11])

---

1) Hauser, Arch. f. exper. Path. Bd. 20.
2) Neisser, Zeitschr. f. Hyg. 1896.
3) Birch-Hirschfeld, Ziegler, Beiträge zur path. Anat. Bd. 24. (Daselbst auch Literatur.)
4) Heubner, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 29
5) Bosc-Blanc, Arch. de méd. exp. 1896.
6) Béco, Arch. de méd. exp. 1897.
7) Kottlar, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 17.
8) Fornet, Arch. f. Hyg. Bd. 60.
9) Gilbert und Lippmann, Compt. rend. de la soc. biol. 1904.
10) Carnot, Pankreaskrankheiten. Paris 1908. (Brouardel-Gilbert, Traité de Méd. Fasc. XX.)
11) Gilbert und Lereboullet, Rév. de méd. 1906.



als diathèse d' autoinfection bezeichnen. „So, wie es“, sagt Carnot, „eine famille biliaire gibt, gibt es eine famille pancréatique, und oft fallen diese beiden Dispositionen bei denselben Individuen zusammen“.

Es bedarf keiner Auseinandersetzung, dass diese Theorie wenig begründet ist, und in dieser Allgemeinheit wohl auch nicht zutrifft.

Viel greifbarer ist die Theorie von Dieckhoff[1]), dass zwar in der Tat eine besondere Disposition der Drüse notwendig ist, um eine bakterielle Invasion zu ermöglichen, dass aber diese Disposition einfach darin besteht, dass das Sekret fehlt oder unvollständig ist. Auch Hanau[2]) spricht sich in einem ähnlichen Sinne aus.

Nun ist es allerdings experimentell gelungen, in der Bauchspeicheldrüse, die keineswegs vorher durch irgendwelche Eingriffe besonders empfänglich gemacht worden war, eitrige Entzündungen, Nekrosen und Hämorrhagien durch Injektion von Bakterien zu erzielen [Claude Bernard[3]), Körte[4]), Flexner[5]), Lazarus l. c. u. a.]. Auch Carnot selbst hat schwere Pankreatitiden auf diese Weise gesetzt, ohne sich darüber zu äussern, worin in diesen Fällen die besondere Disposition der Drüse bestanden hätte. Aber alle diese Versuche schaffen doch so gewaltsame und unnatürliche Verhältnisse, dass ihre Ergebnisse mit den Vorgängen im lebenden Organismus nicht leicht verglichen werden können. Denn in den meisten Fällen würden durch die bakteriziden Kräfte der lebendigen Darmwand pathogene Keime entkräftet werden und der schräg verlaufende Duktus würde einem rein mechanischen Eindringen Widerstand leisten, besonders da, wie Strecker gleichfalls nachgewiesen hat, selbst bei einem Druck, unter dem die Darmwand platzte, nichts von der in den Darm injizierten Flüssigkeit in den Ausführungsgang der Drüse eindrang.

Alle Versuche, bei denen Bakterien injiziert wurden, entfernen sich also durch ihren ungewöhnlichen Mechanismus in erheblichem Masse von dem natürlichen Ablauf.

Versuche, die sich weit mehr den wirklichen Verhältnissen anpassen, also auf eine gewaltsame Injektion grosser Mengen von Keimen verzichten, sind eigentlich nur von Abrami, Richet und Sait-Girons[6]) angestellt worden, die pathogene Bakterien verfütterten. Sie fanden diese Keime niemals im Pankreas, das völlig gesund geblieben war, wieder. Aber auch gegen diese Versuche sind Einwände zu erheben; vor allem scheint es zweifelhaft zu sein, ob nicht die verfütterten Keime wieder ausgeschieden wurden, bevor sie überhaupt im Darmtraktus Wirkungen ausüben konnten.

---

1) Dieckhoff, l. c.

2) Hanau, Beiträge zur path. Anat. Bd. 4.

3) Claude Bernard, Mém. sur le Pancr. Paris 1856.

4) Körte, Die chirurgische Krankheit des Pankreas. Stuttgart 1898. Arch. f. klin. Chir. 1903. Bd. 71. — Zentralbl. f. Chir. 1904. Nr. 18. — Die Chirurgie des Pankreas im Handb. d. prakt. Chir. 1907.

5) Flexner, Transact. of the Congr. of Am. Phys. and Surg. 1903.

6) Abrami, Richet und Sait-Girons, Compt. rend. de soc. biol. 1911. 169 u. Sém. méd. 1910.



Gegenüber diesen Versuchen macht Heiberg[1]) den Einwurf: „Wenn aber gleichzeitig ein Leiden der Gangmündungen vorgelegen hätte, wäre dann nicht eine aszendierende Infektion vor sich gegangen?"

Und mit dieser Frage trifft Heiberg tatsächlich den Kern. Denn wie Janowski und Dmochowsky[2]) für die Gallenblase nachgewiesen haben, dass es nur gelingt, durch Kolibazillen Entzündungsprozesse zu machen, wenn die Galle gestaut wird, so liegen auch die Verhältnisse für die Bauchspeicheldrüse. Das beweisen zunächst die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Orth[3]). Orth hat nachgewiesen, dass es bei primären Pankreaseiterungen zuerst zu einem Katarrh der Ausführungsgänge, einer Sialodochitis pancreatica, kommt, die dann erst die Infektion ermöglicht. Dafür sprechen ferner meine experimentellen Untersuchungen, die die Orth'schen anatomischen Ergebnisse in vollem Maasse bestätigen.

I. Experimenteller Teil.

a) Untersuchungen über die aszendierende Infektion.

Eine gewisse Grundlage für die Beurteilung des Mechanismus und der Voraussetzungen der aszendierenden Infektion könnte der autoptische Befund geben. Aber geeignete Fälle sind ja sicherlich ausserordentlich selten; denn die akute primäre Pankreatitis ist ja ein Autopsie-Befund, der nicht häufig ist. Mir standen nur zwei Fälle zur Verfügung, die sich mit gewissen Einschränkungen verwerten liessen. In beiden Fällen handelte es sich um Kriegsgefangene, die einem chronischen Magen-Darmkatarrh erlegen waren, ohne dass sich auch bei der Autopsie andere wesentliche Veränderungen fanden. In beiden Fällen bestand ein ausgedehnter Katarrh des Ductus Wirsungi und eine ziemlich starke Hyperämie und Schwellung der Drüse. Mikroskopisch bot das Pankreas in beiden Fällen das typische Bild der trüben Schwellung und der fettigen Degeneration. Daneben bestanden zahlreich kleine Hämorrhagien. In beiden Fällen fanden sich Kolibazillen. Die Gallenwege waren vollkommen frei. Es bot sich also das typische zuerst von Orth (l. c.) bezeichnete Bild der Sialodochitis, und eine Veränderung der Drüse, die wohl als parenchymatöse Degeneration bezeichnet werden dürfte. Indessen sind derartige bakteriologische Befunde an der Leiche bekanntlich nur mit Vorsicht genetisch zu verwerten.

Wie Birch-Hirschfeld gezeigt hat, ist zwar ein Eindringen der Kolibakterien in innere Organe während des Lebens bei intaktem Darm unwahrscheinlich, doch ermöglichen anscheinend schon geringe pathologische Veränderungen, vor allem eine Läsion des Darmepithels die Einwanderung von Kolibakterien.

Dagegen ist von Hauser, Birch-Hirschfeld, Wurtz, Béco, Achard und Phulpius u. a. gezeigt worden ist, dass eine postmortale Einwanderung ein häufiges Ereignis und zwar auch ohne nachweisbare

1) Heiberg, Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914.

2) Janowski und Dmochowsky, Zentralbl. f. allg. Path. Bd. 5.

3) Orth, Lehrb. d. allg. Path. Bd. 1.



Läsion des Darmepithels ist. Birch-Hirschfeld hat nachgewiesen, dass sich in der Mehrzahl der Fälle etwa 10 Stunden nach dem Tode, in inneren Organen der Leiche, besonders häufig in der Leber, doch auch in Niere, Milz, Pfortader, Herzblut und Galle Bakterien aller Art finden. Ein bestimmter Typus für die Reihenfolge der befallenen Organe und die Zeit des Auftretens in denselben lässt sich nicht aufstellen. Auch agonal scheinen sogar, wie von Wurtz, Chvostek und Egger u. a. behauptet wird, Bakterien die Darmwand zu durchdringen. Die Richtigkeit dieser Tatsache wird allerdings von Austerlitz und Landsteiner bestritten.

Die Bauchspeicheldrüse ist bei all diesen Untersuchungen unberücksichtigt geblieben. Aber gerade das Pankreas scheint der postmortalen, ja vielleicht schon der agonalen Einwanderung von Darmkeimen, insbesondere von B. coli in ganz besonderem Masse ausgesetzt zu sein. Untersuchungen über den Keimgehalt normaler Organe sind allerdings nur mit grösster Vorsicht zu verwerten. Wie Conradi[1]) nachgewiesen hat, findet man mit einer freilich sehr subtilen Technik in den gesunden Organen aerob wachsende Mikroben, wo man mit den üblichen gewöhnlichen Untersuchungsmethoden vergeblich sucht. Ihre Zahl kann allerdings nur sehr gering sein, da bei der direkten Verarbeitung der Organe gewöhnlich eben keine Bakterien nachweisbar sind. Selbst diese wenigen Mikroben können aber doch, wie Conradi hervorhebt, für die Pathologie der Infektionen nach Traumen und für Mischinfektionen bedeutungsvoll werden. Uebrigens ist auch bei diesen Untersuchungen von Conradi das Pankreas unberücksichtigt geblieben.

Bei 17 Leichen, die 5 Stunden nach dem Tode zur Sektion kamen, fand ich in allen Fällen Kokken, B. coli und andere Mikroben im Pankreas, während in einer ganzen Zahl von Fällen andere Organe frei von Keimen waren. Keiner der Verstorbenen hatte an einer Darminfektion gelitten.

Nach dieser Vorprobe machte ich nach dem Schema von Birch-Hirschfeld an 10 Leichen von Menschen, die keinerlei Darmaffektion gehabt hatten (meist Verwundungen), systematische Untersuchungen, die zu folgenden Ergebnissen führten.

1. Unteroffizier K. P., Pneumonie.

	I. Abimpfung 2 Std. p. p.	II. Abimpfung 5 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Kokken + Koli +	Kokken + Koli +	Kokken + Koli +
Milz . . .	0	0	Koli +
Leber . . .	0	Kokken +	Kokken + Koli +
Galle . . .	0	Kokken + Koli +	Kokken + Koli +
Pfortader . .	0	0	Koli +

2. Infanterist O. Sch., Kampfgasvergiftung.

	I. Abimpfung 2 Std. p. m.	II. Abimpfung 5 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli +	Kokken + Koli +	Kokken + Koli +
Milz . . .	0	Koli +	Koli +
Leber . . .	0	0	Kokken +
Galle . . .	0	0	Kokken + Koli +

1) Conradi, Verh. d. fr. Vereinig. f. Mikrob. Wien 1909. Zentralbl. f. Bakt. 1909. 44. Ref.



3. Landsturmmann W. P., Kopfschuss.

	I. Abimpfung 5Std. p. m.	II. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli +	Koli + Kokken + Proteus +
Milz . . .	0	0
Leber . . .	Koli vereinzelt +	Koli + Kokken +
Galle . . .	0	Kokken +
Pfortader . .	0	0

4. Oberjäger R. M., Brustschuss.

	I. Abimpfung 2 Std. p. m.	II. Abimpfung 6 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas .	Koli + Proteus +	Koli + Kokken + Proteus +	Koli + Kokken + Proteus +
Milz . .	0	Koli +	Koli +
Leber . .	0	Koli +	Koli +
Galle . .	Koli +	Koli +	Koli + Kokken +
Pfortader .	0	0	Koli +

5. Landsturmmann R. B., Oberschenkelzertrümmerung.

	I. Abimpfung 3 Std. p. m.	II. Abimpfung 6 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli + Proteus +	Koli + Proteus + Kokken +	—
Milz . . .	0	Koli +	—
Leber . . .	0	0	0
Galle . . .	0	0	Koli

6. Infanterist M. R., Brustschuss.

	I. Abimpfung 1 Std. p. m	II. Abimpfung 3 Std. p. m.	III. Abimpfung 10 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli +	Koli + Kokken +	—
Milz . . .	0	Koli +	—
Leber . . .	0	0	Koli +
Galle . . .	0	0	—
Pfortader . .	0	Koli +	—

7. Infanterist R. O., Unterschenkelzertrümmerung.

	I. Abimpfung 1 Std. p. m.	II. Abimpfung 3 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli +	Koli + Kokken + Proteus +	—
Milz . . .	0	Koli +	—
Leber . . .	0	0	Koli +
Galle . . .	0	Koli +	—
Pfortader . .	0	0	—

8. Unteroffizier A. P., Rückenmarkschuss.

	I. Abimpfung 2 Std. p. m.	II. Abimpfung 5 Std. p. m.	III. Abimpfung 10 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli + Kokken +	Koli + Proteus +	—
Milz . . .	0	Koli +	—
Leber . . .	0	Koli +	—
Galle . . .	0	—	Koli +

9. Armierungssoldat M. L., Pneumonie.

	I. Abimpfung 2 Std. p. m.	II. Abimpfung 5 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli + Kokken +	Koli + Kokken +
Milz . . .	0	Koli +
Leber . . .	Koli +	Koli +
Galle . . .	0	Koli +
Pfortader . .	0	0

10. Gefreiter R. B., Oberschenkelzertrümmerung.

	I. Abimpfung 2 Std. p. m.	II. Abimpfung 5 Std. p. m.	III. Abimpfung 12 Std. p. m.
Pankreas . .	Koli + Kokken +	—	Koli + Kokken + Proteus +
Milz . . .	Koli +	—	Koli +
Leber . . .	0	Koli +	Koli + Kokken +
Galle . . .	0	0	Koli +
Pfortader . .	0	0	0

Das Ergebnis war also, dass in allen Fällen das Pankreas am frühesten infiziert war. In den meisten Fällen fanden sich verschiedene Mikroben, in einigen Fällen nur Koli, mehrfach auch B. Proteus. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Achard und Phulpius und Birch-Hirschfeld, die postmortal in den Organen zuerst nur Kokken und Bacterium coli, und erst später die eigentlichen Fäulnisbakterien auftreten sahen. Aber sowohl von Achard und Phulpius wie von Birch-Hirschfeld ist die Bauchspeicheldrüse nicht untersucht worden, die ja bekanntlich ganz besonders leicht und stark zersetzlich ist[1]).

Das Pankreas ist also in ganz besonderem Masse und mehr als alle anderen Organe der postmortalen Einwanderung von Keimen ausgesetzt, ja der Umstand, dass bereits 1 Stunde nach dem Tode Bakterien im Pankreas gefunden wurden, das im allgemeinen steril zu sein pflegt, scheint, besonders da keinerlei Erkrankungen der Drüse, der Gallenwege und des Darms in diesen Fällen bestand, die Vermutung nahe zu legen, dass schon agonal die Bakterizidie des Pankreas abnimmt und die Einwanderung von Mikroben begünstigt wird.

Aus diesem Grunde lassen sich also autoptische Bakterienbefunde im Pankreas ätiologisch nicht verwerten.

Die eigentlichen experimentellen Versuche wurden so ausgeführt, dass das Pankreas auf verschiedene Weise geschädigt wurde, und die Tiere dann mit Brei gefüttert wurden, dem leicht erkennbare Mikroben, (Streptokokken und Pyozyaneus) zugesetzt wurde. Durch die Verfütterung wurden die gewaltsamen Eingriffe erspart, die bei der Injektion von Bazillen zu aussergewöhnlichen Verhältnissen führen müssen.

Die Tiere wurden, um Irrtümer durch agonale und postmortale Einwanderung von Keimen zu verhindern, möglichst frühzeitig getötet.

Die Schädigung der Drüse geschah auf folgende Weise:

1. durch Untersuchung aller Gänge resp. Umschnürung der ganzen Drüse.
2. Unterbindung eines Ganges beim Hunde.
3. Injektion entzündungserregender Substanzen.
4. Zerstörung der Pankreasnerven.

Die Folgen der Gangunterbindung werden sehr verschieden beschrieben. Während manche Autoren, vor allem Pawlow überhaupt keine anato-

1) Für alle diese Versuche sind natürlich die Wärme des Leichenhauses, die Lage der Leiche und andere Nebenumstände bedeutsam. Da es aber hier nur auf vergleichende Untersuchungen, nicht auf die Frage, zu welcher Zeit überhaupt Bakterien in den Organen der Leiche gefunden wurden, ankam, konnten diese Momente wohl vernachlässigt werden.



mischen Veränderungen der Drüse sah, beschreiben andere, z. B. Lewin[1]), Gulecke[2]), Lombroso[3]), die Entstehung chronischer Entzündungen. Zunz und Mayer[4]), Lazarus (l. c.), Ssobolew[5]) u. a. beobachteten nur geringe Ektasien des Gangsystems, Atrophie der Azini und Hyperplasie des Bindegewebes. Hildebrandt[6]) u. a. sahen wiederum als Folgen der Gangunterbindung fast stets Fettgewebsnekrosen.

Auch mannigfaltige Regenerationserscheinungen sind beschrieben worden: so das Entstehen neuer Verbindungen zwischen Pankreas und Darm [Visentini[7])], neuer funktionstüchtiger Drüsenläppchen [Tiberti[8])].

Diese mannigfaltigen Widersprüche sind zum Teil von Hess[9]) geklärt worden, der darauf hinwies, dass es von grosser Bedeutung ist, ob erstens alle Gänge unterbunden werden, und zweitens, in welchem Verdauungszustande sich das Tier zur Zeit der Gangunterbindung befand. Werden alle Gänge eines Hundes gerade zur Zeit der Verdauung unterbunden, so kommt es zu akuter Pankreasnekrose, wird beim Hungertier operiert, so tritt keine akute Störung auf. Pankreasteile, deren Sekretabschluss aufgehoben ist, werden sklerotisch; aber selbst sehr kleine noch mit dem Darm in Verbindung stehende Drüsenabschnitte können bei Sklerose des übrigen Pankreas eine ausreichende Sekretmenge liefern und die äussere Funktion aufrecht erhalten.

Am wichtigsten für die von mir zu untersuchenden Verhältnisse ist die Tatsache, dass es selbst nach Unterbindungen, die über Wochen hinaus bestanden haben, zwar zu chronischen Entzündungen, Atrophien, Sklerosen gekommen sein mag, dass aber, wie es scheint, nie eine Infektion durch Darmkeime stattgefunden hat. Offenbar ist die Stauung selbst bei vollständiger Gangunterbindung — sofern die Operation nicht gerade auf der Höhe der Verdauung gemacht wurde — sehr gering, weil ein Teil des Sekrets von dem periazinösen Gewebe aufgesaugt wird. Das zeigen Versuche von Kühne und Lea[10]), Hernig und Simpson[11]), und vor allem die Versuche von Knape[12]). Wie gross die Resorptionsfähigkeit der Drüse ist, konnte Lazarus (l. c.) zeigen. Es gelang ihm, nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in einem unter Schonung der Blutgefässe abgebundenen Drüsenende mehr Flüssigkeit

1) Lewin, Journ. of med. ves. 1907.
2) Gulecke, Arch. f. klin. Chir. 1908. Bd. 85.
3) Lombroso, Arch. f. exper. Path. u. Ther. 1907. Bd. 56.
4) Zunz und Mayer, Bull. de l'ac. roy de Belg. Bruxelles 1905.
5) Ssobolew, Ziegler's Beiträge zur path. Anatomie. 1910. Bd. 47.
6) Hildebrandt, Zeitschr. f. Chir. 1895 u. Arch. f. klin. Chir. Bd. 57.
7) Visentini, Arch. f. Anat. u. Phys. 1908. Bd. 23.
8) Tiberti, Arch. ital. d. Biol. 1909. Bd. 51.
9) Hess, Pflüger's Arch. 1907. Bd. 118 und Mitteilg. a. d. Grenzg. 1909. Bd. 19.
10) Kühne und Lea, Untersuchungen aus dem phys. Inst. d. Univ. Heidelberg. 1882. Bd. 2.
11) Hernig und Simpson, zitiert nach Jahrb. über die Fortschr. der Phys. von Hermann. 1909. Bd. 18.
12) Knape, Virchow's Arch. Bd. 207.



als das fünffache Volumen des abgebundenen Drüsenendes innerhalb einer Viertelstunde zur Resorption zu bringen.

Dazu kommt aber immer wieder, dass, wie bereits erwähnt, die Einwanderung von Darmkeimen in das abgebundene Pankreas erschwert ist, solange die natürlichen bakteriziden Kräfte des Darmes wirksam sind.

Diese Verhältnisse ändern sich aber, wenn 1. die Resorption des gestauten Drüsensekrets verhindert wird und 2. die bakterizide Kraft des lebendigen Darmes herabgesetzt wird.

Auch derartige Versuche sind, wie weiter unten gezeigt werden wird, von mir angestellt worden.

Versuch 1. Kaninchen. Unterbindung des Ausführungsganges unmittelbar nach der Fütterung. Nach der Operation 4 × Fütterung mit Streptokokken und Pyozyaneus. Tötung des Tieres 48 Stunden nach der Unterbindung. Das Pankreas ist stark hyperämisch, zahlreiche Blutungen im Parenchym und im periazinösen Gewebe. Mässige Fettnekrose in der Drüse selbst und den anliegenden Teilen des Fettgewebes. In der Drüse Streptokokken, Pyozyaneus, Koli und Diplokokken.

Versuch 2. Kaninchen. Nach 5 Hungertagen Unterbindung des Ganges und Fütterung wie in Versuch 1. Tötung des Tieres 48 Stunden nach der Unterbindung. Das Pankreas ist mässig hyperämisch. Keine Blutungen, keine Nekrose. Pankreaspresssaft steril.

Versuch 3. Kaninchen. Nach 5 Hungertagen weitere Anordnung wie im Versuch 2. Tötung des Tieres erst nach 8 Tagen. Das Pankreas ist entzündet. Keine Nekrose. Keine Blutungen. Pankreaspresssaft steril.

Versuch 4. 12 kg schwerer Hund. Unterbindung aller Ausführungsgänge 1 Stunde nach dem Fressen. Danach Verfütterung von Streptokokken-Pyozyaneus-Brei. Tötung des schwerkranken Tieres 24 Stunden nach der Operation. Ausgedehnte schwere Pankreasnekrose mit zahlreichen Eiterherden. Duktus gangränös. Im Presssaft Streptokokken, Pyozyaneus, Koli und andere Keime.

Versuch 5. 10 kg schwerer Hund. Unterbindung nur eines Ganges 1 Stunde nach dem Fressen. Danach Verfütterung von Streptokokken-Pyozyaneus-Milchbrei. Tötung des Tieres, das nicht sehr krank ist, 48 Stunden nach der Operation. Das Pankreas ist stark injiziert, an einigen Stellen von frischen Blutungen durchsetzt. Keine Fettnekrose. Im Presssaft Kolibazillen.

Versuch 6. 13 kg schwerer Hund. Nach 5 Hungertagen Unterbindung eines Ganges. Danach während 3 Tagen Verfütterung von Streptokokken-Pyozyaneus-Milchbrei. Das Tier ist munter. Tötung des Tieres 8 Tage nach der Operation. Das Pankreas ist fast ganz unversehrt. Nur an den unmittelbar an den eintretenden Duktus grenzenden Partien kleine Hämorrhagien. Der Duktus ist leicht ektasiert. Presssaft steril. Auch in der abgebundenen Partie keine Mikroben.

Versuch 7. 10 kg schwerer Hund. Nach 5 Hungertagen Abbindung der ganzen Drüse. Streptokokken-Pyozyaneus-Verfütterung während 3 Tage. Das Tier ist munter, hat grossen Hunger, magert aber sichtlich ab. Tötung 8 Tage nach der Operation. Die Drüse ist stark durchfeuchtet und prall. Keine Nekrose. Ueberall geringe Blutungen. Ein Duktus stark ektasiert. Im Presssaft Streptokokken und Kolibazillen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist also folgendes:

1. Die Unterbindung aller Ausführungsgänge führte zu Blutungen, Fettnekrosen und Einwanderung der verfütterten und der Darm-eigenen Keime. Wurde — in Versuch 5 — nur ein Gang unterbunden, so kam es nur zu geringeren Veränderungen im Pankreas, nicht zur Fettnekrose.



Im Presssaft fanden sich hier nur Kolibazillen. Die verfütterten Keime waren nicht eingedrungen.

2. Beim Hungertiere kam es nach Unterbindung aller Ausführungsgänge nur zu geringen Veränderungen der Drüse. Eine Fettnekrose entstand nicht. In zwei Versuchen bei Kaninchen (Versuch 2 und 3) war der Presssaft steril; in einem dritten, beim Hunde (Nr. 7), fanden sich Streptokokken und Kolibazillen. Trotz dieses Befundes war auch hier die Drüse relativ wenig geschädigt: Eiterungen waren nicht entstanden.

3. Wurde nur ein Gang unterbunden, so blieb der Presssaft auch beim Hunde steril.

Aus dem Ergebnis dieser Versuche geht also zunächst hervor, dass sich in guter Bestätigung der Versuche von Hess (l. c.) und Pratt[1]) das Hungertier die Unterbindung selbst sämtlicher Gänge relativ gut verträgt und dass es bei ihm nicht zur Fettnekrose kommt, während die Unterbindung aller Gänge bei der üblichen Verfütterung unter den gleichen Verhältnissen zur Fettnekrose führt. Die Einwanderung der Keime verhielt sich bis auf eine Ausnahme (Fall 7) wie die Fettnekrose. Ueberall, wo es zur Nekrose kam, waren auch Keime in die Drüse gedrungen; überall, wo es durch die Unterbindung nicht zur Nekrose gekommen war, war das Pankreas steril geblieben.

Aus diesen Tatsachen ist wohl der Schluss berechtigt, dass überall dort, wo es zur Fettnekrose kommt, die Bakterizidie des Pankreas aufgehoben ist.

In Fall 7 fanden sich nun allerdings Streptokokken und Kolibazillen vor, obgleich keine Fettnekrose entstanden war. Aber es war zu keiner Eiterung gekommen. Es ist daher wohl anzunehmen, dass die Virulenz der Keime recht erheblich herabgesetzt war.

Dass die im Pankreas nachgewiesenen Mikroben nicht die Ursache der Nekrose gewesen sind, geht aus den zahlreichen Versuchen aller Forscher, die die fermentative Genese der Fettnekrose nachgewiesen haben, hervor, Versuche, deren Ergebnisse auch durch diese Untersuchungen keineswegs erschüttert wurden.

Die Entstehung der Fettnekrose und die Herabsetzung der Bakterizidie des Pankreas haben eben eine gemeinsame Voraussetzung: nämlich, die Stauung.

So lange das Drüsenparenchym intakt ist, spielt indessen, wie oben auseinandergesetzt, das schädigende Moment der Stauung keine grosse Rolle, weil das gestaute Sekret mehr oder weniger resorbiert wird. Ist aber das Drüsenparenchym geschädigt, kann es nicht zur Entlastung der Drüse und zur Resorption des gestauten Sekretes führen, so erlahmt die Bakterizidie. Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei den Versuchen von Laronelle und Barbacci[2]), die durch intraperitoneale Einspritzung einer virulenten Kultur von Bacterium coli keine Peritonitis erzeugen konnten, wohl aber, wenn mit derselben eine chemische oder mechanische Reizung der Endothelzellen des Peritoneums verbunden wurde.

1) Pratt, Journ. of Am. Ass. 1910. Bd. 2.

2) Laronelle und Barbacci, zitiert nach Birch-Hirschfeld l. c.



Die Herabsetzung der Bakterizidie in der gestauten und durch entzündliche Veränderung im Parenchym an der Resorption behinderten Bauchspeicheldrüse konnte nachgewiesen werden.

Dass die Entzündung allein die Bakterizidie des Pankreas nicht herabzusetzen vermag, zeigen zunächst folgende zwei Versuche.

Versuch 8. 14 kg schwerer Hund. Injektion von Terpentin in den Hauptausführungsgang. 3 Tage Verfütterung von Streptokokken-Pyozyaneus-Brei. Das Tier übersteht die Injektion gut und bleibt anhaltend gesund. Tötung des Tieres 8 Tage nach der Injektion. Das Pankreas ist entzündet. Zahlreiche Hämorrhagien. Der Presssaft ist steril.

Versuch 9. Kaninchen. Injektion von Terpentin in den Duktus. 2 Tage Verfütterung von Streptokokken-Pyozyaneus-Brei. Tötung des Tieres 2 Tage nach der Injektion. Das Pankreas ist stark injiziert und wird von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Der Presssaft ist steril.

Also in beiden Fällen waren trotz schwerer Entzündungen keine Mikroben eingedrungen. Das ist besonders bemerkenswert, weil durch die Injektion der Duktus erweitert und der Sphinkter geschädigt wurde. Selbst diese mechanische Begünstigung konnte nicht dazu beitragen, Bakterien die Einwanderung zu erleichtern.

Körte hat zur Erforschung der Genese der Fettnekrose die gleichen Versuche angestellt. Auch er sah, dass die Tiere sich von den Eingriffen gut erholten. Er hat dann an dem chronisch entzündeten Organe verschiedene Verletzungen vorgenommen (Quetschung, Zertrümmerung, Durchtrennung). Auch diese Eingriffe wurden gut vertragen, es fand sich bei der Sektion starke interstitielle Bindegewebswucherung der Drüse, reichliche Narbenbildung an der Verletzungsstelle, keine Fettnekrose.

Nach dem Vorgange Körte's habe ich nun auch in zwei Fällen nach vorangegangener Terpentininjektion Quetschungen der Drüse vorgenommen. Auch nach dieser schweren Schädigung blieb die Drüse steril.

Versuch 10. 9 kg schwerer Hund. Injektion von Terpentin in den Hauptausführungsgang. 4 Wochen nach der Injektion Wiedereröffnung des Bauches, Quetschung der Drüse. Verschluss des Bauches. 3 tägige Fütterung mit Streptokokken und Pyozyaneus-Brei. Tötung des Tieres. Das Pankreas zeigt ausgedehnte frische Blutungen. Der Pankreassaft ist steril.

Versuch 11. 13 kg schwerer Hund. Injektion von Terpentin in den Hauptausführungsgang. 5 Wochen nach der Injektion Quetschung der Drüse. Verschluss des Bauches. 3 tägige Fütterung mit Bakterien-Brei. Tötung nach 14 Tagen. Das Pankreas zeigt ausgedehnte, zum Teil in Resorption befindliche Blutungen und chronische Entzündungsherde. Der Pankreassaft ist steril.

Also selbst so schwere Eingriffe — aseptische Entzündung und Quetschung der Drüse — können nicht zu einer Einwanderung von Bakterien in das Pankreas führen!

Anders war es aber, wenn zu der Entzündung die Stauung des Sekretes hinzukam.

Versuch 12. Kaninchen. Nach 5 tägigem Hunger Injektion von Terpentin. Darauf Unterbindung des Ganges. Das Tier stirbt 8 Stunden nach der Operation. Das Pankreas ist stark durchblutet. Mehrere deutliche Fettnekrosestellen, auch periazinös. Im Pankreassaft viel Kolibazillen, Diplokokken und grosse gramnegative Stäbchen.

Versuch 13. 10 kg schwerer Hund. 5 tägiger Hunger. Injektion von Terpentin in den Hauptausführungsgang. 14 Tage später Unterbindung des Ganges. 3 tägige Fütterung mit Bakterienbrei. Das Tier ist schwer krank und wird am 3. Tage getötet. Sektion ergibt ausgedehnte Eiterherde im Pankreas, zahlreiche Abszesse in der Galle und in den Nieren. Im Pankreassaft Streptokokken und Koli.

Im ersten dieser beiden Fälle starb also das Tier bevor es mit dem Bakterienbrei verfüttert werden konnte, wahrscheinlich wohl an der Fettnekrose. Die kurze Zeit von 8 Stunden hat indessen schon genügt, um eine Invasion von Bakterien zu ermöglichen. Während die andern Versuche gezeigt hatten, dass sowohl die Unterbindung des Duktus als auch die akute Entzündung allein überstanden wird, führte die Kombination beider Eingriffe, trotzdem das Tier 5 Tage vor der Unterbindung gehungert hatte, zur Fettnekrose, zur Einwanderung von Darmmikroben und zum Tode.

Aus dem Ergebnis dieser Versuche ist wohl der Schluss berechtigt, dass nicht die Stauung an sich die Bakterizidie des Pankreas herabsetzt, sondern die Schädigung des Drüsenparenchyms, durch die die Resorption des gestauten Sekrets gehindert wird.

Dass hierbei nicht eigentliche Entzündungsprodukte, etwa Leukozyten und ihre Komponenten von Bedeutung sind, zeigen folgende beiden Versuche, bei denen durch geeignete Mittel rein mechanisch die Resorption verhütet wurde. In dem einen Falle wurden vor der Unterbindung 5 ccm einer 1 prom. Adrenalinlösung in die Drüse infundiert und so durch Blutleere der Gefässe die Resorption verschlechtert, im zweiten Falle wurde eine 10 proz. Kalziumlösung injiziert.

Vorversuche hatten gezeigt, dass weder eine Adrenalinjektion noch Kalziuminjektion an sich die Bakterizidie des Pankreas geschädigt hatte.

Versuch 14. Kaninchen. 5 Tage Hunger. Injektion von 5 ccm 1 prom. Adrenalinlösung. Verfütterung mit Streptokokken-Pyozyaneusbrei. Tötung nach 3 Tagen. Pankreas überall ziemlich stark hämorrhagisch. Steril.

Versuch 15. Kaninchen. 5 Tage Hunger. Injektion einer 10 proz. Kalziumlösung. Verfütterung mit Streptokokken-Pyozyaneusbrei. Tötung nach 3 Tagen. Pankreas unverändert. Steril.

Nach diesen beiden Vorversuchen kamen die Unterbindungsversuche.

Versuch 16 (entspricht dem Vorversuch 14). Kaninchen. 5 Tage Hunger. Injektion von 5 ccm 1 prom. Adrenalinlösung. Darauf Unterbindung des Duktus. Fütterung mit Streptokokken-Pyozyaneusbrei. Das Tier ist 2 Tage nach der Operation krank und wird getötet. Ausgedehnte Fettnekrose des Pankreas. Im Presssaft viel Koli und Diplokokken.

Versuch 17 (entspricht dem Vorversuch 15). Kaninchen. 5 Hungertage. Injektion von Kalzium und Unterbindung des Duktus. Fütterung mit Streptokokken-Pyozyaneusbrei. Das Tier erkrankt am 3. Tage und wird getötet. Das Pankreas ist hochgradig entzündet, zahlreiche Erweichungsherde. Im Presssaft Streptokokken, Koli, Pyozyaneus.

Auch die mechanische Behinderung der Resorption hatte also die Bakterizidie des gestauten Sekretes aufgehoben und eine rasche Infektion ermöglicht.



Eine besondere Versuchsreihe sollte nun der Frage näher treten, ob auch ähnliche Schädigungen der Drüse entstehen, **wenn die Nervenbahnen des Pankreas unterbrochen werden.**

Dass die Bildung der Fermente von der Funktion beider Nerven in ganz bestimmter Weise abhängt, haben vor allem die histologischen Untersuchungen von Scaffidi[1]) gezeigt, und zwar hat der Vagus einen regulatorischen Einfluss auf die Bildung der Fermente und eine hemmende Wirkung auf ihre Elimination aus dem Zellkörper. Dagegen soll der Sympathikus vorwiegend die Aufgabe haben, die Zellprodukte auszustossen und ihre Bildung, die in der Zelle durch den Kreislauf beeinflusst wird, zu regulieren. Aber offenbar ersetzen die chemischen Reize sehr bald die nervösen Reizbahnen, wenn sie geschädigt werden, sehr weitgehend. Denn Lombroso[2]) zeigte, dass ein Pankreassegment bei vollständiger Nervendurchschneidung doch noch Sekret liefert. Auch Bussstabs[3]) hat nach Resektion der N. vagus und sympathicus wenigstens beim Hundepankreas keine Beeinträchtigung der Funktion gesehen. Dass es auch nicht zu wesentlichen organischen Veränderungen, zu Atrophie oder Sklerose kommt, zeigen die Versuche von Scaffidi; es entwickelt sich im wesentlichen nur intraazinöses Bindegewebe.

Meine eigenen Versuche bewiesen, dass auch die bakteriziden Kräfte der Drüse durch die einfache Durchschneidung der Nerven oder Resektion des Ganglions nicht herabgesetzt wurden. Die Drüse blieb auch nach Verfütterung pathogener Mikroben steril. Trotzdem scheinen die Nervenbahnen nicht nur für die Produktion, sondern auch für die Resorption des Sekrets bedeutsam zu sein. Denn das Pankreas mit resezierten Nerven verhielt sich nach Unterbindung des Duktus genau wie die gestaute Drüse mit behinderter Resorption: auch hier kam es zur Einwanderung von Keimen, wie folgende beiden Versuche zeigen:

Versuch 16. Hund, 13 kg. 5 Tage Hunger. Durchschneidung des R. pancreaticus des N. splanchnicus und des Vagus. Gleichzeitig Unterbindung eines Ausführungsganges. Verfütterung von Streptokokken und Pyozyaneus (3 mal täglich). 2 Tage nach der Operation erkrankte das Tier schwer. Ausgedehnte Eiterung und beginnende Gangrän des Pankreas. Im Presssaft viel Bazillen und Kokken aller Art.

Versuch 17. Hund, 10 kg. 5 Tage Hunger. Abtragung des Ganglions. Gleichzeitig Unterbindung eines Ganges. Verfütterung von Streptokokken und Pyozyaneus. 4 Tage nach der Operation erkrankt das Tier. Am 5. Tage wird das Tier getötet. Starke Blutung im Pankreas. Mehrere kleine Abszesse. Im Presssaft Kolibazillen, Kokken, Pyozyaneus.

Die Durchschneidung der Nervenbahnen der Drüse mit unterbundenem Ausführungsgang wirkt also ebenso wie die Resorptionsverhinderung durch Entzündung. Die gestaute Drüse erkrankte schwer, ihre Bakterizidie wurde herabgesetzt.

---

1) Scaffidi, Arch. f. An. u. Phys. Phys. Abt. 1907.

2) Lombroso, Arch. d. f. sp. 1912. Ref. im Kongressbl. 1912. 2.

3) Bussstabs, Inaug.-Diss. Petersburg 1904. Zit. nach Lubarsch-Ostertag. 11. II. 1907.



Wie Versuch 16 zeigt, war das Pankreas ganz besonders schwer beschädigt, die Infektion hatte auffallend rasch eingesetzt.

Bei allen diesen Versuchen war die Voraussetzung, dass die bakteriziden Kräfte der lebenden Darmwand unversehrt waren. Es sind daher grosse Mengen pathogener Keime verfüttert worden, die in der kurzen Strecke des Duodenums bis zur Papille vom Darmsaft ihrer Virulenz nicht beraubt werden konnten.

In Wirklichkeit liegen ja aber die Verhältnisse beim Menschen anders. Denn nur in den seltensten Fällen werden, wenn es zu einer aszendierenden Infektion des Pankreas kommt, grössere Teile des Darmes intakt sein. Meistens wird ja ein Duodenalkatarrh, häufig sogar eine schwere in die Tiefe greifende Darmerkrankung bestehen. Schon hierdurch wird die Möglichkeit für ein Eindringen von Bakterien in das Pankreas begünstigt, weil besonders nach Läsionen der Epithelschicht Bakterien die Darmwand durchdringen und in die den Darm umgebenden Organe einwandern können (Birch-Hirschfeld, l. c.). Besondere ektogene Schädigungen sind also gar nicht notwendig. Es sei hier nur an Versuche von Oker-Blom[1]), Bosc und Blanc (l. c.) über die morphologischen Veränderungen der Darmwand nach Einklemmung, und die Bakterienbefunde bei verschiedenen Stadien derselben erinnert. Auch die Versuche von Neisser[2]) zeigen, dass nach künstlicher, durch Verfütterung mit Glassplittern gesetzter Darmläsion wenigstens in einer Anzahl von Fällen Bakterien in die Darmwand eindrangen.

Neisser selbst ist allerdings der Meinung, dass seine sämtlichen positiven Ergebnisse auf Fehlerquellen beruhen, und dass, was auch Austerlitz und Landsteiner behaupten, während des Lebens keine Bakterien, auch nicht durch die verletzte Darmwand hindurchdringen. Es ist aber wohl zutreffend, wenn Birch-Hirschfeld sagt: „Die Ansicht, dass alle seine positiven Ergebnisse (13 von 21) auf Fehlerquellen beruhen sollten, erscheint mindestens gezwungen.“

Zusammengefasst lässt sich über diesen Teil der Versuche also folgendes sagen:

Die ziemlich beträchtliche Bakterizidie des Pankreas wird selbst durch erhebliche Traumen nicht aufgehoben. Weder die einfache Stauung, noch die aseptische Entzündung, Quetschung, Ischämie oder die Durchschneidung ihrer Nerven vermag eine Infektion durch Darmbakterien zu begünstigen. Aber sobald die Resorption des gestauten Sekrets durch eins dieser Traumen behindert wird, kommt es zu einer Einwanderung von Darmbakterien.

Stauung und Resorptionsbehinderung sind also gemeinschaftlich die Schrittmacher der Infektion.

Bemerkenswert sind dabei zwei Tatsachen. Zunächst ist es in allen Fällen, in denen überhaupt Bakterien in die Drüse drangen, auch zu schweren Erkrankungen gekommen. Eine Abschwächung des Virus

1) Oker-Blom, Zentralbl. f. Bakt. XV.
2) Neisser, Zeitschr. f. Hyg. 1896.



scheint also, sofern es überhaupt in die Drüse dringt, nicht stattzufinden. Ferner fanden sich in fast allen Fällen neben dem Bact. coli auch Streptokokken, die wohl aus dem verfütterten Brei stammten, und Pyozyaneuskeime, die sicher mit dem verfütterten Stamm identisch waren. Eine selektive Bakterizidie scheint also nicht zu bestehen; die keimtötende Kraft des Pankreas scheint — wenigstens unter den von mir gewählten Versuchsbedingungen — beim lebenden Tiere gegenüber Streptokokken, Pyozyaneus und Koli in gleicher Weise zu erlahmen.

Andererseits haben die Versuche auch das negative Ergebnis gebracht, dass eine Einwanderung von Darmkeimen in das unversehrte Pankreas zwar sehr rasch nach dem Tode, wohl auch schon agonal, nicht aber in vivo stattzufinden scheint. Die Voraussetzung der primären, aszendierenden Infektion ist eben eine funktionelle Schädigung der Drüse (Stauung + Resorptionsbehinderung), eine Tatsache, die die von Orth beschriebene Entstehungsweise der primären Pankreaseiterung in vollem Masse bestätigt.

Diese Versuche erklären auch, weshalb selbst bei schweren Darmschädigungen, bei denen die bakterizide Kraft der lebendigen Darmwand zweifellos geschädigt ist, eine Infektion des Pankreas ein so relativ seltenes Ereignis ist, und weshalb andererseits durch rein mechanische Traumen, z. B. Kompression des Duktus, eine so schwere Schädigung der Drüse zustande kommen kann.

Die Voraussetzung dieser Ergebnisse ist allerdings, dass das Tier vor der Unterbindung mehrere Tage gehungert hat.

Wird die Gangunterbindung dagegen auf der Höhe der Verdauung gemacht, so kommt es auch, ohne dass ein weiteres Trauma hinzutritt, zu einer schweren Infektion durch die Darmbakterien.

Deiser Vorgang ist nicht leicht zu erklären. Denn im Gegensatz zu Nocard, Porker und Desoubry, Rosenberger, Rossbach und Zweifel wird, wie bereits erwähnt, von anderen Autoren, insbesondere von Neisser (l. c.) und Hauser (l. c.) die Durchwanderung der gesunden Darmwand auf Grund eingehender Versuche bestritten. Auch die Richtigkeit der Experimente von Desoubry und Porker, die zahlreiche Bakterien im Chylus gesunder Hunde während der Verdauung fanden, wird von Neisser nach genauer Nachprüfung bestritten.

Dagegen haben aber die bereits zitierten Versuche von Hess gezeigt, dass offenbar die Drüse auf der Höhe der Verdauung eine andere Konstitution hat, als im nüchternen Zustande. Denn beim Hunde kommt es, wenn alle Gänge zur Zeit der Verdauung unterbunden werden, zu akuter Pankreasnekrose, wird dagegen beim Hungertier operiert, so tritt keine Störung auf. Ob im Hungerzustand die Zusammensetzung der Drüse qualitativ verändert wird, oder ob die Verminderung des Pankreas und damit die geringe Stauung das Entscheidende ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Dass es natürlich durch die Gangunterbindung und die Sekretstauung allmählich zu schweren Veränderungen in der Drüse kommen



kann, wenn dieser Zustand lange bestehen bleibt, ist erklärlich. Es kommt zu einer Wucherung des Bindegewebes, Atrophie und Zirrhose. Aber diese anatomischen Veränderungen haben nichts mit der primären Infektion zu tun, mit deren Bedingungen ich mich beschäftigt habe.

Ganz besonders bemerkenswert ist es indessen, dass eine andere schwere Veränderung der Drüse, die Fettnekrose, bei deren Entstehung nach der heute allgemein gültigen Anschauung Mikroben nicht genetisch mitwirken, in einem Teil der Fälle dieselbe Voraussetzung wie die primäre Infektion, nämlich die Stauung, hatte. Weshalb in dem einen Falle die Stauung und die verschlechterte Resorption zur primären bakteriellen Infektion, im anderen Falle zur Nekrose führt, ist eine Frage, deren Beantwortung wohl kaum, ohne sich in das Gebiet unbewiesener Hypothesen zu verirren, möglich ist. Uebrigens scheint der Uebertritt von Bakteriengalle, der ja nach der heute wohl im wesentlichen anerkannten Anschauung die Fettnekrose macht, nicht nur durch den Ductus Wirsungi, sondern auch auf anderem Wege vor sich zu gehen. Es sei nur an die Untersuchungen von Nordmann[1]) erinnert, der bei gleichzeitigem Verschluss der Ausführungsgänge des Pankreas und des Ductus choledochus (beim Hunde) durch Injektion von Bakterien in die Gallenblase akute Pankreatitis mit Fettnekrosen erzielte. Die Versuche von Nordmann bestätigen auch im übrigen die Voraussetzung der Stauung für die Entstehung der akuten Pankreatitis. Denn er konnte zeigen, dass es auch zu einer Entzündung der Drüse kommt, wenn Bakterien die Wand der Gallenwand durchwandern und in gestautes Pankreassekret übertreten.

Praktisch ist ja wohl überhaupt die Infektion der Bauchspeicheldrüse von den Gallenwegen von grösserer Bedeutung als die durch die Ausführungsgänge aszendierende Infektion. Körte sah in 50 pCt., Mayo-Robson sogar in 81 pCt. aller Fälle, Seidel in 6 Fällen unter 10, Nordmann in 7 unter 8 Fällen von Pankreatitis Gallensteinerkrankungen. Von anderen Autoren werden ähnliche Zahlen genannt. Deswegen wird auch die Ansicht von Hagen[2]), Mayo-Robson[3]) u. a., dass die aszendierende Infektion besonders häufig ist, von vielen Seiten nicht anerkannt. Aber bei dieser Entstehungsweise handelt es sich eben um sekundäre Infektionen, deren Genese gar nicht der Gegenstand dieser Untersuchungen war.

Aber selbst bei diesen von den Gallenwegen auf das Pankreas übergreifenden sekundären Erkrankungen muss man annehmen, dass die Bakterizidie des Pankreas irgendwie primär geschädigt ist. Wäre das nicht der Fall, so müssten bei der Häufigkeit der entzündlichen Prozesse der Gallenwege Infektionen des Pankreas viel häufiger sein. In welcher Weise aber die Drüse in solchen Fällen primär geschädigt ist, ist völlig unklar.

1) Nordmann, Verh. d. Deutschen Ges. f. Chir. 1914.
2) Hagen, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
3) Mayo-Robson, Brit. med. journ. 1907.



b) Untersuchungen über die metastatische Infektion.

Im allgemeinen sind ja metastatische Infektionen der Bauchspeicheldrüse selten; am häufigsten noch bei Septikopyämie. Von Golubicenko[1]) werden 44 derartige Fälle beschrieben. Die Veränderungen betrafen hauptsächlich das Parenchym. Bei Infektionen mit Streptokokken kam es zu hochgradiger fettiger Degeneration, zu einer geringeren bei Infektionen mit Staphylokokken. Am frühesten erkranken die zymogenen Elemente, dann das interstitielle Gewebe und die Gefässe; am widerstandsfähigsten sind — worauf noch zurückzukommen sein wird — die Inseln. Pachioni[2]) hat bei Kindern nach verschiedenen Infektionskrankheiten Veränderungen des Pankreas, am häufigsten Degenerationen der Drüsenelemente und der Gefässendothelien gefunden, so nach Diphtheritis, Masern, Scharlach. Tissier und Troisier[3]) haben gleichfalls schwere entzündliche Veränderungen der Drüse nach Scharlach gesehen, und zwar auch, wie Golubicenko, am wenigsten im Bereich der Inseln. Das gleiche berichtet Philipps[4]). Weniger zu verwerten ist eine Angabe von Goldie[5]), der im Verlauf von Scharlach eine Pankreatitis aus einer Empfindlichkeit im Epigastrium und einer undeutlichen Resistenz diagnostizierte. Dreesmann[6]) hat Pankreasentzündungen nach Influenza und Typhus, Muscatello[7]) bei Maltafieber gesehen. Der Fall von Muscatello wurde auch autoptisch sichergestellt. Auch von Bobson und Klippel[8]) wurden Erkrankungen der Drüse nach verschiedenen Infektionskrankheiten, vor allem nach Typhus, beschrieben. Es handelte sich dabei um parenchymatöse Entzündungen mit erheblichen interstitiellen Bindegewebswucherungen. Auch Cammidge[9]) beschreibt einen Fall von Pankreatitis nach Typhus.

Von Ghedini[10]) sind Pankreasveränderungen, hauptsächlich parenchymatöse Entartung, nach Typhus, Lungenentzündung und Pyämie beobachtet worden. Die Entartung bestand in dem Auftreten weniger feiner oder zahlreicher und mittelgrosser Körnchen oder in zahlreichen grossen Fetttropfen im Zytoplasma, die unter Umständen so zahlreich waren, dass dadurch die Zelle in Fetthäufchen verwandelt wurde, die sich mit den nächsten auf die gleiche Weise entstandenen Häufchen vereinigten, bis schliesslich das ganze Drüsengewebe von Fett eingenommen wurde.

Moynihan[11]) beschreibt einen Fall, bei dem im Anschluss an Typhus dauernd heftige Schmerzen im Epigastrium bestanden. Die

1) Golubicenko, ref. bei Weinberg. Lubarsch-Ostertag. XI. 2.
2) Pachioni, ref. bei Morpugo. Lubarsch-Ostertag. 1908.
3) Tissier und Troisier, Arch. de méd. des enf. 1912.
4) Philipps, Lancet. 1908. I.
5) Goldie, Lancet. 1912.
6) Dreesmann, Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 31. 1909. S. 708.
7) Muscatello, 21. Kongr. d. ital. Ges. f. Chir. 1908. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1909.
8) Bobson und Klippel, zit. nach Lazarus, l. c.
9) Cammidge, Lancet. 1909.
10) Ghedini, Ref. med. 1904.
11) Moynihan, Lancet. 1903.



Operation ergab keine Gallensteine, wie zuerst angenommen wurde, sondern ein hyperplastisches, fibrös degeneriertes Pankreas, in der Gallenblase fanden sich Typhusbazillen.

Bamberger[1]) sah nach einer Wurstvergiftung eine schwere Gastroenteritis, als deren Folge ein Abszess im Pankreas festgestellt wurde. Wahrscheinlich handelt es sich wohl um eine Paratyphusinfektion und eine hämatogene Infektion der Drüse und nicht, wie Bamberger annimmt, um ein direktes Ueberwandern der Entzündung vom Duodenum durch den Duktus.

Mehrfach wird auch das Auftreten von Pankreaszysten nach Infektionskrankheiten, so nach Typhus und Sepsis von Lazarus, nach Influenza von Schnitzler und Bessel-Hagen[2]) beschrieben. Die anatomische Grundlage dieser Zysten ist nach Lazarus auf eine Pankreatitis zurückzuführen, in deren Verlauf es zu einer Umwandlung der Drüsenläppchen in Zysten kommt. Experimentell konnte von Pachioni (l. c.) durch subkutane Einspritzung von Diphtherietoxinen schwere Entartung und Hämorrhagie erzielt werden.

Am häufigsten sind Pankreaserkrankungen im Verlauf von Mumps beobachtet worden. Von diesen Fällen wird noch weiter unten die Rede sein.

Die wichtigsten und sorgfältigsten Beobachtungen über die Beteiligung des Pankreas bei Infektionskrankheiten stammen von Felix Hirschfeld, auf dessen Arbeiten noch mehrfach zurückzukommen sein wird[3]). Seine Fälle betreffen Kranke, die hereditär mit Diabetes belastet waren und nach Influenza und Angina an akuten Pankreatitiden erkrankten.

Andere Angaben habe ich in der Literatur nicht gefunden; besonders konnte ich in keiner Darstellung der akuten Infektionskrankheiten zusammenfassende Mitteilungen über die metastatischen Erkrankungen des Pankreas bei akuten Allgemeininfektionen finden.

Meine eigenen Untersuchungen haben nun zunächst darin bestanden, dass, wie es auch bei den Untersuchungen über die aszendierende Infektion geschehen ist, das Pankreas bei einer Anzahl von Kranken, die einer akuten Infektion erlegen waren, autoptisch untersucht wurde, und zwar handelte es sich um Typhus, Paratyphus, Sepsis, Diphtherie, Ruhr und Icterus infectiosus. In allen diesen Fällen wurde auch die Drüse bakteriologisch untersucht.

Typhus.

In 12 Fällen fanden sich 6 mal gröbere Veränderungen. Sie bestanden in mehr oder weniger ausgedehnten Blutungen, parenchymatösen Entzündungen, fettiger Degeneration, teilweise auch in interstitieller Bindegewebswucherung. Nekrosen fanden sich niemals. Typhusbazillen wurden nur 2 mal gefunden. In beiden Fällen bestand eine charakte-

1) Bamberger, Wiener klin. Wochenschr. 1888. Nr. 33.
2) Literatur bei Lazarus, l. c.
3) F. Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11 u. 14.



ristische Sialiodochitis pancreatica. An den Gallenwegen war nichts Krankhaftes. Auch in der Gallenblase waren Typhusbazillen. In einem dieser Fälle fanden sich auch Kolibazillen. Ausserdem wurden in 4 anderen Fällen, in denen sich keine Typhusbazillen gefunden hatten, Kolibazillen, in einem dieser Fälle ausserdem auch Staphylokokken nachgewiesen. In 2 dieser Fälle bestanden chronische entzündliche Veränderungen der Gallenwege, in 2 anderen bestand ein Katarrh des Ductus Wirsungianus.

In der Gallenblase wurden 8 mal Typhusbazillen nachgewiesen (gegenüber 2 Befunden im Pankreas). Die Gallengänge waren, mit Ausnahme der beiden erwähnten Fälle (chronische Cholangitis, Steine), frei.

Paratyphus.

Es wurden 4 Fälle von Paratyphus B und 2 Fälle von Paratyphus A untersucht. In der Gallenblase fanden sich 3 mal Paratyphusbazillen, im Pankreas nur 1 mal. Ausserdem fanden sich im Pankreas 2 mal Kolibazillen.

In dem einen Falle, in dem Paratyphusbazillen im Pankreas nachgewiesen wurden, bestand eine chronische Cholangitis. In einem der Fälle, in denen sich Kolibazillen fanden, bestand ein ausgedehnter Katarrh des Ductus Wirsungianus, im anderen Falle war der Duktus frei.

Anatomisch fanden sich in sämtlichen 3 Fällen ausgedehnte Blutungen, parenchymatöse Entzündungen und eine geringe Wucherung des periazinösen Bindegewebes. In den anderen 3 Fällen, in denen bakteriologisch kein Befund erhoben wurde, waren auch keine nennenswerten anatomischen Veränderungen nachweisbar.

Während also Typhus- und Paratyphusbazillen in der Gallenblase auch ohne primäre Veränderungen der Leber und der Galle in einer sehr grossen Zahl von Fällen anzutreffen sind, finden sie sich nur in einer kleinen Zahl von Fällen im Pankreas und auch — wie es scheint — nur dann, wenn die Bakterizidie der Bauchspeicheldrüse durch primäre Veränderungen im Pankreas geschädigt war. Auch die experimentellen Versuche, über die unten berichtet werden wird, zeigen, dass es nicht gelang, im intakten Pankreas Typhusbazillen nachzuweisen, obgleich sich in der Galle massenhaft Typhusbazillen fanden, dass sie sich dagegen im geschädigten Pankreas Typhusbazillen ebenso ansiedelten wie in der Galle.

Sepsis.

In 4 Fällen von Staphylokokken- bzw. Streptokokkensepsis fanden sich 2 mal Kokken im Pankreas. In dem einen Falle bestand ein etwa erbsengrosser Abszess, im anderen nur eine allgemeine Entzündung mit vereinzelten Hämorrhagien.

Diphtherie.

Bei 2 Fällen von Diphtherie war das Pankreas von Diphtheriebazillen frei, es fanden sich aber Kolibazillen und Kokken aller Art.



Ruhr.

In 5 Fällen von Ruhr fanden sich 3 mal Shiga-Kruse-Bazillen im Darm, 1 mal im Pankreas. Bei diesem Kranken bestand eine alte Cholangitis und ein alter Katarrh des Ductus Wirsungianus, in dem sich viel Konkrement vorfand.

Icterus infectiosus.

In der Mehrzahl aller Fälle war das Pankreas wenig verändert und, was auch Beitzke[1]) hervorhebt, auffallend schlaff. In einem Fall bestand ein Katarrh des Duktus. In zwei anderen Fällen fanden sich indessen sehr erhebliche Veränderungen, Entzündung, Zerfall und Hämorrhagien. Hiervon wird noch weiter unten die Rede sein. Spirochäten wurden in keinem Fall gefunden. Mehrfach wurden Kolibazillen und andere Darmbakterien gefunden.

Für die Frage, wieweit metastatische Erkrankungen des Pankreas vorkommen, lassen also diese Untersuchungen nur erkennen, dass in einer kleinen Zahl von Typhusfällen, bei denen sich aber stets Veränderungen im Pankreas vorfanden, Typhusbazillen in der Drüse nachweisbar waren, dass es beim infektiösen Ikterus in einigen Fällen zu schweren Veränderungen in der Drüse kam, die ganz dem Bilde der übrigen Organveränderungen entsprachen, und dass schliesslich in 2 von 4 Sepsisfällen eine Mitinfektion des Pankreas bestand. Die übrigen Befunde lassen sich nach den Ausführungen, die oben über die agonale und postmortale Einwanderung von Darmbakterien gemacht worden sind, nicht verwerten.

Ergebnisreicher waren die experimentellen Untersuchungen, die so ausgeführt wurden, dass Typhusbazillen und Pyozyaneus intravenös injiziert wurden.

Derartige Versuche sind von Abrami, Richet und Saint-Girons angestellt worden[2]). Es gelang ihnen, mit Typhusbazillen und Pneumobazillen hämatogene Infektion im Pankreas zu setzen, für die eine aszendierende Entstehungsweise ausgeschlossen schien. Sie schliessen daraus, dass, wie das bereits Truhart[3]) und Hallion[4]) getan haben, die hämatogene Infektion nicht so selten ist, wie man gewöhnlich annimmt. Gegen diese Versuche sind zwar von Carnot gewisse Bedenken geäussert worden, aber auch Carnot gibt im Prinzip zu, dass diese metastatischen Infektionen sehr beachtenswert sind[5]).

Eine gewisse Bestätigung haben diese Versuche durch eine Arbeit von Piazza und Randisi[6]) erfahren, die bei Hunden die Ausführungsgänge unterbanden und die Tiere dann nach Ablauf verschiedener Zeit-

---

1) Beitzke, Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8.

2) Abrami, Richet fils et Saint-Girons, Compt. rend. de la soc. biol. 1910. II.

3) Truhart, Pathologie des Pankreas. Wiesbaden.

4) Hallion, Franz. med. Kongr. 1909.

5) Carnot, Compt. rend. de la soc. biol. 1910. II.

6) Piazza et Randisi, Ann. de cl. méd. 1914. Vol. 5. F. 1.



perioden durch virulente Streptokokken infizierten und töteten. Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass das Pankreas je nach der Dauer der Zeit, die nach der Abbindung verflossen war, atrophisch war, wobei übrigens die Inseln am wenigsten verengert waren, ja zum Teil völlig intakt geblieben waren, dass sich aber keinerlei Eiterherde oder Zeichen einer akuten Entzündung nachweisen liessen.

Meine eigenen Versuche sollten nun feststellen, ob das Pankreas auch bei hämatogenen Infektionen ebenso unempfindlich wie für aszendierende ist, und ob auch für die hämatogenen Infektionen schwere Schädigungen der Drüse notwendig sind.

Es ergab sich zunächst bei 5 Versuchen, dass nach intravenöser Injektion von hochvirulenten Typhusbazillen kein einziges Mal Typhusbazillen im Pankreas nachzuweisen waren, und dass gleichfalls in 3 Versuchen nach intravenöser Pyozyaneusinjektion das Pankreas keine Pyozyaneusbakterien enthielt. Das normale Pankreas setzte also dem Eindringen von Typhus und Pyozyaneus auf der Blutbahn erfolgreichen Widerstand entgegen.

Anders lagen die Verhältnisse sofort, wenn das Pankreas in ähnlicher Weise wie bei den Versuchen über die aszendierende Infektion geschädigt wurde.

Nur genügten hier schon sehr viel geringere Traumen. Schon die Unterbrechung der nervösen Bahnen oder die einfache Unterbindung eines Ganges führte bei Hunden zur Infektion, wie folgende Versuche lehrten.

Versuch 1. Hund, 11 kg schwer. Der Hauptausführungsgang wird unterbunden. 14 Tage später Injektion von 1 ccm einer Pyozyaneusemulsion in die Ohrvene. Das Tier erkrankte 2 Tage später schwer und wird am nächsten Tage getötet. Im Pankreas zahlreiche kleine Abszesse. Pyozyaneus +. Andere Keime wurden nicht nachgewiesen.

Versuch 1a. Ein Kontrolltier, dem dieselbe Dosis Pyozyaneus injiziert war, bei dem aber der Duktus nicht unterbunden war, blieb ohne Erkrankung des Pankreas. Das Pankreas war steril.

Versuch 2. Kaninchen. Unterbindung des Duktus. Am selben Tage intravenöse Injektion von 1 ccm reiner Typhusbazillenemulsion. Das Tier erkrankt 5 Tage später. Nach weiteren 3 Tagen Exitus. Das Tier wird sofort seziert. In Galle und Pankreas Typhusbazillen. Das Pankreas anatomisch scheinbar nicht verändert.

Versuch 2a. Ein Kontrolltier, dem dieselbe Dosis derselben Typhusbazillenemulsion ohne vorhergehende Duktusunterbindung injiziert wurde, erkrankt am 6. Tage nach der Injektion. Am 9. Tage nach der Injektion Exitus und sofortige Sektion. In der Galle Typhusbazillen, Pankreas steril und ohne Veränderungen.

Versuch 3. Kaninchen. Resektion des Ganglion coel. Gleichzeitig intravenöse Injektion von 1 ccm einer virulenten Typhusbazillenemulsion. Das Tier erkrankt am 3. Tage und wird am 5. Tage schwerkrank getötet. Im Pankreas multiple Abszesse. Typhusbazillen +.

Versuch 3a. Ein Kontrolltier wird ebenso ohne Resektion des Ganglion behandelt. Das Tier erkrankt am 4. Tage und wird am 6. Tage getötet. Das Pankreas zeigt keine Veränderungen. Steril.

Versuch 4. Hund, 13 kg schwer. Resektion des N. vagus und splanchnicus. 8 Tage nach der Operation intravenöse Injektion von Pyozyaneus. Das Tier erkrankt



24 Stunden später und wird nach weiteren 24 Stunden schwerkrank getötet. Im Pankreas Pyozyaneus.

Versuch 4a. Bei einem Kontrolltier, dem dieselbe Menge Pyozyaneus ohne Resektion der Nerven injiziert wurde, fanden sich keine Pyozyaneusbazillen. Das Pankreas war steril und unverändert.

Welchem Bestandteil des Bauchspeichels die besondere bakterizide Kraft innewohnt, ist schwer zu entscheiden. Reagenzglasversuche schienen möglicherweise so gedeutet werden zu können, dass das Trypsin eine höhere Bakterizidie entfaltet als Steapsin und Diastase. Indessen sind diese Versuche noch nicht spruchreif. Erwähnt sei aber, dass Charrin und Levaditi die Beobachtung machten, dass Diphtherietoxin durch die Diastase des Pankreassaftes abgeschwächt wird.

Indessen ist diese feinere Analyse praktisch kaum von Interesse, da ja wenigstens beim Menschen eine so elektive Schädigung des Pankreas kaum vorkommt. Ein Trauma, das die Drüse trifft, schädigt sie mehr oder weniger in aller Funktion ihrer äusseren Sekretion, ohne dass man annehmen könnte, dass ein Ferment in besonderer Weise inaktiviert wird. Das praktisch wichtige Ergebnis dieser Versuche bleibt, auch ohne eine feinere Zergliederung der einzelnen Komponenten, bestehen und zeigt, dass sowohl für die aszendierende als auch für die metastatische Infektion eine primäre Schädigung der Drüse die Voraussetzung ist.

Diese experimentell gewonnenen Kenntnisse erklären in mannigfacher Beziehung den ätiologischen Zusammenhang in den folgenden klinisch beobachteten Krankheitsfällen, über die nunmehr berichtet werden soll.

II. Klinischer Teil.

Wie die nachfolgenden Fälle zeigen, sind Pankreaserkrankungen im Verlauf akuter Infektionen gar nicht so selten, wie es vielfach angenommen wird. Vielfach handelt es sich dabei um leichte, keine chirurgische Hilfe in Anspruch nehmende Formen. Grade diese leichteren Pankreaserkrankungen sind bisher trotz der Arbeiten von Adolf Schmidt, Gross, Einhorn u. a. nur in sehr beschränktem Masse der Gegenstand des klinischen Interesses gewesen. Und doch muss man annehmen, dass ebenso wie es leichtere entzündliche Erkrankungen der Gallenwege und des Blinddarms gibt, bei denen keine Indikation für einen operativen Eingriff besteht, auch milder verlaufende Pankreatitiden vorkommen. Hinter manchen „Magenkrampf" oder „Gallensteinanfall" ist, wie auch von Körte betont wird, eine Pankreasaffektion versteckt, manche chronische Pankreatitis ist aus vielen unerkannt gebliebenen Anfällen akuter Pankreasentzündung entstanden. Neuerdings wird auch von Gorter[1]) in einer sehr bemerkenswerten Arbeit darauf hingewiesen, dass bei katarrhalischem Ikterus, Parotitis, Scharlach, Diphtherie, Typhus, Cholera und Sepsis Krankheitsbilder vorkommen, die als eine akute benigne Pankreatitis gedeutet werden müssen. Allerdings war bei den

1) Gorter, Versammlung des niederl. Vereins f. Päd. Katerijk, Ref. Zeitschr. f. d. ges. innere Med. 1917. Bd. 6.

von Gorter beobachteten Fällen die Fettresorption und der Stickstoff-Stoffwechsel normal, die Sahli'sche Glutoidprobe negativ; auch Glykosurien wurden nicht beobachtet. Aber der Autor sagt, dass er zu weiteren funktionellen Prüfungen bisher noch keine Gelegenheit gehabt hat, dass sich aber wohl erweisen wird, dass es sich in derartigen Fällen um leichte hämatogene Infektionen der Bauchspeicheldrüse handelt.

Beweisend können natürlich nur solche Fälle sein, bei denen Funktionsstörungen tatsächlich nachgewiesen sind. Die Klinik dieser mild verlaufenden, operative Hilfe nicht erfordernden, Pankreatitiden ist bisher fast gar nicht in Angriff genommen.

Die hauptsächlichste Ursache dieses Mangels muss wohl in der Technik und in den engen Grenzen der Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethoden gesucht werden.

Untersuchungsmethoden.

Keine der zahlreichen Methoden kann — das ist wohl die allgemein gültige Ansicht — allein diagnostisch sichere Entscheidungen bringen. Aber gerade die zweckmässige Vereinigung der brauchbaren Methoden ist häufig nicht leicht und von äusseren Umständen abhängig. Selbst die Ergebnisse exakter Ausnutzungsversuche sind nur mit Vorsicht und genauester Beurteilung aller klinischen Nebenumstände verwertbar; werden doch z. B. grosse N-Verluste und Fettverluste nicht nur bei Pankreaserkrankungen beobachtet, sondern können auch bei Erkrankungen der Darmschleimhaut und Verkäsung der mesenterialen Lymphdrüsen vorkommen.

Diese technischen und klinischen Schwierigkeiten waren naturgemäss bei meinen Untersuchungen im Felde besonders gross. Ausnutzungsversuche, die ja vielfach die wichtigste Entscheidung bringen, konnten nur ausnahmsweise durchgeführt werden. Trotz aller dieser Unvollkommenheiten reichten aber doch die angewandten Untersuchungsmethoden aus, um manche Fälle in einer für meine Zwecke ausreichenden Weise zu analysieren.

Ueber die Untersuchungstechnik kann in Kürze folgendes gesagt werden:

1. Untersuchung der Fäzes.

1. Makroskopische Betrachtung. Die charakteristischen, häufig voluminösen lehmartigen Fettstühle mit Fleisch- und Kartoffelresten waren vielfach ein deutlicher Hinweis auf weitere Untersuchungen.

2. Mikroskopischer Nachweis von Fett, [besonders von Neutralfett durch die Saathoff'sche Probe[1])] und unverdauter Muskelfibrillen.

3. Nachweis stark verminderter Diastase mit dem von Wynnhausen[2]) vereinfachten Wohlgemuth'schen[3]) Verfahren. Wenn auch zugegeben werden muss, dass die physiologische Breite der Diastasen weiter sehr schwankend ist, so muss doch, da die diastatische Kraft des Kotextraktes nach Wohlgemuth und Hirschberg[4]) nie unter 100 Einheiten sinkt,

1) Saathoff, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 44.
2) Wynnhausen, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30 u. 1910. Nr. 11.
3) Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 3.
4) Hirschberg, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 43.



Werten von 80 oder 70 Einheiten, wie sie mehrfach gefunden wurden, eine pathognostische Bedeutung zugemessen werden. Auch Werte von 100 sind nach meinen Erfahrungen schon suspekt. Lindemann[1]) gibt auch dementsprechend einen Normalwert von 200 an. Das Verfahren ist zweifellos sehr leistungsfähig und hat sich mir sehr bewährt. Albu[2]) hält es überhaupt für die brauchbarste Methode zum Nachweis einer Insuffizienz der äusseren Sekretion.

Dem Diastasennachweis ging die Untersuchung auf freie Stärke durch Jod voraus.

4. Nachweis verminderter tryptischer Kraft nach Gross-Fuld[3]). Das Entscheidende ist dabei die Verlängerung der Verdauungszeit. Die Einwände, die mehrfach so z. B. von Frank und Schittenhelm gegen diese Methode erhoben worden sind, sind meines Erachtens von Gross-Werzberg u. a. widerlegt. Die Methode wird von den meisten Autoren, so von Heiberg, Döblin, Franke, Wynnhausen, Ekmann, Albu, Schleicher für durchaus zuverlässig gehalten[4]).

Der Nachweis verminderter tryptischer Kraft war häufig von grosser Bedeutung, da bei den leichten Fällen, um die es sich handelte, andere Funktionsproben weniger eindeutig waren. Die funktionelle Störung des tryptischen Ferments scheint ja überhaupt als „Reflexerscheinung" auch bei relativ geringer Erkrankung vorzukommen (Gross).

5. Nachweis von unverdauten, erhaltenen Kernen mit der Schmidtschen Kernprobe[5]). Die Säkchen sind teils nach der bekannten Vorschrift hergestellt, teils mit dem von Merck bezogenen Lykopodium-Präparat angefertigt worden. Der Nachweis der Kreatorrhoe, der mit dieser bequemen Methode in jedem Lazarett leicht möglich ist, war in manchen Fällen von grösster Bedeutung. Andererseits musste die Verwendung der Probe bei gewissen Fällen unterbleiben, weil die gleichzeitig vorhandene Hyperazidität des Magensaftes ihren Wert herabsetzte oder weil die Ingesta zu rasch durch den Darm gingen, eine Fehlerquelle, auf die A. Schmidt selbst hingewiesen hat. Wichtig erschien mir auch ein Vergleich der Kerne der äusseren Teile des Fleischstückchens mit denen der zentralen Teile. Man bekommt dabei, wie auch Schmidt hervorhebt, manchmal ganz wichtige Einblicke in den Umfang der Kreatorrhoe.

Nicht verwertet wurde die Sahli'sche Glutoidprobe, weil die Beschaffung zuverlässiger Kapseln im Felde sehr erschwert war und die ganze Methode eigentlich heutzutage leicht entbehrlich ist und nur einen negativen diagnostischen Wert hat [Fromme[6]), Wallenfang[7]) u. a.].

---

1) Lindemann, Zeitschr. f. klin. Med. 1912. Bd. 75. S. 58.

2) Albu, Beiträge zur Diagn. der inneren u. chir. Pankreaserkr. Halle 1911.

3) v. Brugsch-Schittenhelm, Lehrb. d. klin. Unters.-Meth. Bd. 1.

4) Literatur bei Schleicher, Arch. f. Verd.-Krankh. 1915. Bd. 21.

5) A. Schmidt l. c., Ueber das pro und contra der Methode siehe in den Arbeiten von Schmidt und in der Monographie von Heiberg (Literatur).

6) Fromme, Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 15.

7) Wallenfang, Inaug.-Diss. Bonn 1903.



2. Untersuchung des Pankreassaftes.

In einer Anzahl von Fällen konnte Pankreassaft durch ein Volhard'sches Oelfrühstück gewonnen werden. Vor und nach dem Oelfrühstück wurde 0,6 g Magn. ust. verabreicht, um die trypsinschädigende Wirkung des Magensaftes abzuschwächen [Kudo[1]), v. Krzczkowski[2]), Lewinski[3])].

Später wurde aus naheliegenden ökonomischen Gründen der Pankreassaft mit der Einhorn'schen Duodenalpumpe entnommen. Die Aspiration des Duodenalinhaltes gelang fast stets. Für die Entscheidung, ob die Kapsel des Gummischlauches tatsächlich im Duodenum liegt, haben sich die von Einhorn angegebenen Merkmale, besonders die Milchprobe sehr gut bewährt[4]).

In dem auf diese Weise gewonnenen Pankreassaft wurde der Trypsingehalt nach der Methode von Gross-Fuld bestimmt (Brugsch-Schittenhelm, Klinische Untersuchungsmethoden I. S. 351). Da der negative Nachweis nur als Beweis für den Ausfall des Pankreas angesehen werden kann, wenn sich kein Trypsin, wohl aber Erepsin im Oelsaft vorfindet, wurde in allen derartigen Fällen der Oelsaft auf Erepsin untersucht.

5 ccm einer 1 prom. Witte-Peptonlösung wurden mit dem neutralisierten Oelsaft versetzt und 48—74 Stunden bei 37° gehalten. Das Verschwinden der Biuretprobe zeigt das Vorhandensein von wirksamem Erepsin an (Brugsch).

In der Mehrzahl von Fällen wurde auch das von Einhorn angegebene Agar-Röhrchen-Verfahren verwandt. In einem Olivenölröhrchen wurde das Steapsin und in einem Hämoglobinröhrchen das Trypsin bestimmt (Einhorn, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 32). Von der Bestimmung der Diastase in dem von Einhorn angegebenen Stärkeröhren wurde aus den bekannten Bedenken (verschluckter Speichel!) Abstand genommen. Die Methode ist relativ einfach und sehr übersichtlich, allerdings scheinbar auch nicht ganz einwandfrei. Denn Vergleichsproben mit der Gross-Fuld'schen Kaseinmethode ergaben doch bisweilen bemerkenswerte Unstimmigkeiten. Vor allem ist die Entfärbung des Hämoglobins durch das Trypsin bisweilen recht undeutlich und die Grenze schwer zu ziehen. Auch die Blaufärbung des Oelröhrchens war manchmal recht verwaschen. Dazu kommt, dass ein gleichmässiger Durchmesser der Glasröhrchen eine notwendige technische Voraussetzung ist, die zwar im Anfang des Krieges dadurch erfüllt werden konnte, dass mir in K. und in R. grosse Mengen von Glas zur Verfügung standen, aber später konnten nicht mehr geeignete Kapillaren beschafft werden. Dass die retrograde Gewinnung des Darmsaftes aus dem Magen für die quantitative Bestimmung nicht verwertbar ist, ist von Ehrmann und Lederer[5]) mit guter Begründung behauptet worden. Auch ich halte es für absolut unberechtigt, allein aus quantitativen Verschiebungen des

1) Kudo, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 15.

2) v. Krzczkowski, Zentralbl. f. klin. Med. Bd. 68.

3) Lewinski, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 37.

4) Einhorn, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12 und Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 33.

5) Ehrmann und Lederer, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 20.





Trypsingehalts im Magendarmsaft irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Wohl aber kann die Trypsinbestimmung im Magensaft in Verbindung mit anderen Methoden wertvoll sein.

3. Untersuchung des Urins.

1. Nachweis vermehrter Diastaseausscheidung im Urin nach Wohlgemuth[1]). Bei wiederholter Untersuchung wurden mehrfach Werthe über $D\frac{38^0}{24\,h} = 156$ gefunden. Die Methode ist zweifellos, wie u. a. auch Hirschberg[2]) hervorhebt, sehr wertvoll; erhöhte Bedeutung wurde hohen Diastasewerten im Urin bei gleichzeitig verminderten im Stuhl zugesprochen [Lindemann (l. c.)]. Die isolierte Untersuchung des Harns ohne gleichzeitige Untersuchung der Fäzes schien mir mehrfach, wie das auch Lindemann (l. c.) hervorhebt, besonders bei gleichzeitigen Sekretionsstörungen des Magens, bedenklich zu sein.

2. Da nach Untersuchungen von Visentini[3]), Glaessner[4]), von Noorden[5]) bei Pankreaserkrankungen unter Umständen, bei denen gerade eine vermehrte Indikanausscheidung erwartet werden sollte, eine Verminderung des Harnindikans vorkommt, ist trotz der Bedenken, dass auch bei Pankreaserkrankungen eine bakterielle Entstehung reichlicher Indikanmenge möglich ist und vorkommt [Katz[6])], auf Indikan untersucht worden. Wenn also dem Indikannachweis auch keine besondere diagnostische Bedeutung zugemessen werden kann, so hat sich doch tatsächlich in einigen der von mir beobachteten Fälle dieses paradoxe Verhalten der Indikanausscheidung gezeigt.

3. Untersuchung auf Zucker. Ferner die von Fr. Kraus angegebene Glykosurieprobe e saccharo.

In der Mehrzahl der Fälle wurde vor der funktionellen Untersuchung die übliche Probemahlzeit bzw. eine Fettbelastungsmahlzeit verabreicht, meist in Form der von v. Noorden (l. c.) und Salomon[7]) angegebenen Hafermehl-Buttersupge. Da später die Bereitung derartiger Probemahlzeiten aus naheliegenden Gründen auf Schwierigkeiten stiess, wurde sie eingeschränkt und schliesslich ganz eingestellt.

Von der Verwendung von Abführmitteln, wie sie u. a. von Oslowski[8]) empfohlen werden, wurde aus den Bedenken, die Hirayama[9]) und Brugsch (l. c.) mit Recht äussern, Abstand genommen.

Bei der Fettbestimmung war übrigens die Nähe der Nordsee ein willkommener Umstand. So konnte der notwendige Seesand gut be-

---

1) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 9 und Berliner klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 3.

2) Hirschberg, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 43.

3) Visentini, Arch. f. exper. Path. u. Ther. 1910. Bd. 62.

4) Glaessner, Ergebn. d. inn. Med. 1910. Bd. 6.

5) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1917.

6) Katz, Klin.-ther. Wochenschr. 1908.

7) Salomon, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14.

8) Oslowski, Zeitschrift f. klin. Med. 1912. Bd. 76.

9) Hirayama, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 8.

schafft werden; später wurde nach dem Vorgehen von Ehrmann (l. c.) der Stuhl, um den Sand zu sparen, wiederholt mit Alkohol, dann mit Alkoholäther ausgezogen und der Auszug in einen homogenen Kolben filtriert. Die so erhaltenen Fette wurden dann quantitativ bestimmt. Dann wurde der Rückstand getrocknet und gemahlen und in einer abgewogenen Menge die Fette bestimmt. Die zuerst erhaltenen Fettwerte wurden dann auf die jetzt bestimmten verrechnet.

Meist ergaben die verschiedenen Methoden gute Uebereinstimmung und ergänzten einander in brauchbarer Weise.

Dass die Einhorn'sche Agarröhrchenprobe nicht immer zu denselben Ergebnissen wie die Kaseinprobe führte, ist bereits erwähnt worden.

Mehrfach kam es auch vor, dass trotz guter Versuchsbedingungen (keine starken Durchfälle, keine Hyperazidität des Magensaftes usw.) die Schmidt'sche Kernprobe positiv, dagegen die Trypsinverdauung ganz gut war. Auch das Umgekehrte, negative Kernprobe bei mangelnder Trypsinverdauung, kam mehrfach vor.

In einigen Fällen ging auch der Fermentbefund in den Fäzes nicht mit dem im Mageninhalt parallel. Indessen kann aus der Divergenz der Kernprobe in solchen Fällen der Kernprobe kein Vorwurf gemacht werden, sind doch von Frank[1]) und Schittenhelm[2]) schwerwiegende Bedenken gegen die Identität des proteolytischen Fäzesfermentes mit dem Pepsin erhoben worden.

Von Wohlgemuth[3]) und Westenrijk[4]) ist ferner gegen die Kernprobe geltend gemacht worden, dass die Bauchspeicheldrüse die Kerne überhaupt nicht verdauen kann, weil sie keine Nuklease produziert.

Wenn nun auch manche Versuche, so z. B. die von Fronzig dafür sprechen, dass die Zerstörung der Keime überhaupt nicht durch Nuklease, sondern durch Pankreatin geschieht, ist doch noch nicht bewiesen, dass nicht unter bestimmten Umständen ein kernverdauendes Enzym aktiviert wird, das sich in anderen Fällen wieder dem Nachweis entzieht. Diese ganze Frage ist eben noch nicht spruchreif.

Aber wie auch der Mechanismus der Kernverdauung sein mag, so ist die Zuverlässigkeit der Probe doch jetzt nicht nur von A. Schmidt[5]) selbst, sondern auch durch die Arbeiten von Steel, Strauch, Keuthe, Hesse, Walko, Wynhausen, Selbach, Hirschberg, Fronzig, Albu, Schleicher (l. c.) u. a. erwiesen — vorausgesetzt natürlich, dass die Probe unter den von Schmidt angegebenen Bedingungen angestellt wird. Unter anderem ist gegen die Probe geltend gemacht worden, dass sie auch bei schwerer Darmveränderung, so bei Tuberkulose und Amyloid positiv sein soll. Wenn das auch tatsächlich der Fall sein sollte, so ist keineswegs bewiesen, dass, wie Schmidt auch selbst be-

1) Frank, Med. Klinik. 1910.
2) Schittenhelm, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1910.
3) Wohlgemuth, Verh. d. Ver. f. innere Med. Berlin 1908.
4) Westenrijk, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911.
5) A. Schmidt, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. S. 1516.



tont, im Gefolge derartiger Erkrankungen die Pankreasfunktion intakt bleibt.

Wie ich an anderer Stelle mitteilen werde, findet man gar nicht selten bei Tuberkulösen Veränderungen im Pankreas, besonders häufig bei gleichzeitiger schwerer Darmtuberkulose. In all diesen Fällen war die Schmidt'sche Kernprobe positiv. Es scheint mir daher doch sehr wahrscheinlich zu sein, dass bei derartigen schweren chronischen Darmveränderungen, bei denen die Kernprobe positiv gefunden wird, der Ausfall der Reaktion eben auf der Erkrankung der Bauchspeicheldrüse beruht.

Man wird ferner annehmen dürfen, dass die Pankreasfunktion häufiger, als man zu diagnostizieren geneigt ist, auch bei schweren Darmstörungen anderer Art darniederliegt. Schon 1905 habe ich bei atrophischen Säuglingen eine schwere Pankreasinsuffizienz nachgewiesen[1]), die enormen N-Verluste (bis zu 50 pCt.), die Heubner[2]) in solchen Fällen beobachtet hat. und schliesslich der hohe Fettgehalt der Stühle spricht sehr für die Richtigkeit dieser von mir zuerst festgestellten Tatsache.

Diese Beobachtungen werden auch durch Untersuchungen von Salomon und Halbron[3]) insofern bestätigt, als sie wenigstens bei einigen an Ernährungsstörungen zugrunde gegangenen Säuglingen sklerotische Veränderungen im Pankreas, auch Hyperplasie oder Atrophie der Drüse, ferner Oedeme und interstitielle Rundzellenanhäufung nachweisen. Dass die Pepsinproduktion dabei nicht gestört zu sein braucht [Rosenstern[4])], spricht nicht gegen die Pankreasinsuffizienz, da zwischen Magensaft und Pankreassaftproduktion kein Parallelismus bestehen muss.

Auch A. Schmidt schliesst sich meiner Anschauung an und hält für eine Anzahl der bei der Pädatrophie beobachteten schweren Darmstörungen eine Pankreassekretionsstörung für sehr wahrscheinlich.

Nach diesen technischen Vorbemerkungen komme ich nun zu der Wiedergabe meiner klinischen Beobachtungen. Es handelt sich dabei um Fälle von Pankreaserkrankung, die entweder aszendierend vom Darm bei infektiösen Darminsulten, oder metastatisch bei Allgemeininfektionen beobachtet wurden. Sie haben alle das gemein, dass es niemals zu schweren, operative Hilfe erfordernden, Erkrankungen kam.

Die Allgemeininfektionen waren sehr verschiedener Art: Influenza, Angina, Malaria, Pneumokokkensepsis, Malaria, Mumps, Icterus infectiosus.

Fall 1. Unteroffizier R. Sch. wird wegen Gelbsucht am 10. 3. eingeliefert. Pat. gibt an, immer gesund gewesen zu sein, seit 8 Tagen aber Durchfälle zu haben. Vor 2 Tagen sei er gelb geworden. Er klagt jetzt über Kopfschmerzen und Uebelkeit.

1) Arthur Mayer, Nat. Ges. zu Freiburg i. B. Ref. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. Nr. 15.

2) Heubner, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53.

3) Salomon und Halbron, Rev. méd. 30. 12.

4) Rosenstern, Berl. klin. Wochenschr. 1908.



Status: Starker Ikterus. Leib weich. Untere Lebergrenze palpabel. Keine Resistenz in der Gallengegend. Milz nicht vergrössert. Lunge, Herz, Nervensystem o. B. Temp. 37,8°. Im Urin viel Gallenfarbstoff, kein Eiweiss und kein Zucker. Ziemlich viel Indikan. Täglich werden mehrere breiige acholische Stühle abgesetzt.

Behandlung: Diät, Karlsbader Salz.

Am 14. 3. zeigen die Stühle eine auffallend fettig-glänzende Oberfläche. Im übrigen ist der Zustand unverändert.

Am 17. 3. klagt Pat. über überaus heftige, weit ausstrahlende Schmerzen in der linken Oberbauchgegend. Gallenblasengegend schmerzfrei. Temp. 38,9°. Die Stühle sind auffallend voluminös und lehmartig.

18. 3. Im sauer riechenden Stuhl sind Kartoffelreste, mässige Mengen Fett, auch Neutralfett, viel freie Stärke. Reaktion leicht sauer, starke Gärung.

19. 3. Die Magensaftuntersuchung ergibt eine Azidität von 30, keine freie HCl. Im ausgeheberten Inhalt viel Speisereste. Nach Aufblähung keine Ektasie.

20. 3. bis 26. 3. Pankreasfunktionsprüfung. Nach Schmidt'scher Probemahlzeit Säckchenprobe. Es finden sich ausserordentlich viel, völlig unverdaute Kerne und Muskelfibrillen. Im Magenölsaftgemisch kein Biuret. 0,5 ccm des 10 proz. Extraktes verdauen in 4 × 24 Stunden 2 ccm Kasein. Bei der Probe mit 0,1 ccm starke Essigsäurefällung im Filtrat. Einhorn'sche Röhrchen: Trypsin 1 mm, Steapsin 2 mm. Diastase in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24h} = 74$ Einheiten in 1 ccm, im Urin: $D\frac{38^0}{24h} = 210$ Einheiten in 1 ccm. 1,0 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdauen 2 ccm Kaseinlösung in 48 Stunden. 0,5 ccm verdaut gar nicht. Harnindikan nur in Spuren. Kein Zucker, keine alimentäre Glykosurie.

27. 3. Die Schmerzen haben sich mehrfach in kolikartigen Anfällen wiederholt. Temperatur zwischen 38,5 und 39,4°. Behandlung: Diät, heisse Umschläge, Pepsinsalzsäure, 12 Tabletten Pankreon täglich.

28. 3. bis 30. 3. Fettbilanzversuch:

Einnahme:		Ausgabe durch den Kot:	
1000 g Milch	= 30 g	Kotmenge feucht . .	116 g
25 g Butter . . .	= 20 g	Kotmenge trocken . .	41 g
100 g Weissbrot . .	= —	Fett	20,14 g
		Fettverlust	29,86 g
	50 g	= 59,7 pCt.	

6. 4. Das Befinden des Patienten hat sich erheblich gebessert. Der Ikterus geht zurück. Die Schmerzen haben seit einigen Tagen nachgelassen. Die Stühle sind weniger voluminös, aber noch sehr fettreich. Gallensteine sind nicht abgegangen. Pat. ist seit gestern fieberfrei.

8. 4. Die Magenuntersuchung ergibt heute eine Azidität von 50, freie HCl 20. Gute motorische Verhältnisse.

15. bis 20. 4. Erneute Pankreasuntersuchung: Im Stuhl noch Neutralfett, ziemlich viel Fettsäurenadeln, Muskelfibrillen, Kartoffelreste. Reaktion leicht sauer, mässig starke Gärung. Im Schmidt'schen Säckchen nur wenig unverdaute Kerne. Im Pankreassaft (mit der Duodenalpumpe entnommen): 0,5 ccm 10 proz. Extraktes verdaut 2 ccm Essigsäure in 48 Stunden. Keine Biuretreaktion. Einhorn'sche Agarröhrchen: Trypsin 3 mm, Steapsin 3 mm. Diastase im Urin: $D\frac{38^0}{24h} = 180$ Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24h} = 89$ Einheiten. Kein Zucker, keine alimentäre Glykosurie. Harnindikan +. Die Fettbilanz ergibt nur einen Verlust von 19,3 pCt.

25. 4. Befinden viel besser.



3. 5. bis 6. 5. Erneute Pankreasuntersuchung: Im Schmidt'schen Säckchen finden sich fast gar keine unverdauten Kerne. Auch die Trypsinverdauung im Duodenalinhalt ist gut. Diastase in den Fäzes: $D \frac{38^0}{24\,h} = 110$ Einheiten in 1 ccm.

10. 5. Verdauung ist geregelt.

16. 5. Kein krankhafter Befund mehr. Pat. wird einem Genesungsheim überwiesen.

Epikrise: Im Anschluss an einen fieberhaften Darmkatarrh mit katarrhalischem Ikterus war also unter heftigen, weit ausstrahlenden Schmerzen und Fieber eine abdominale Erkrankung aufgetreten, die zweifellos als Pankreasaffektion gedeutet werden muss. In den Fäzes fanden sich alle charakteristischen Zeichen, vor allem auch viel Neutralfett. Aber der Ausnutzungsversuch zeigte, dass die Fettausnutzung gar nicht so schwer gestört war, wie man bei dem gleichzeitigen Abschluss der Galle annehmen müsste, denn der Fettverlust betrug nur 59,72 pCt., während Brugsch[1]) für die gleichen Verhältnisse sehr viel höhere Werte für charakteristisch hält. Aber Brugsch[2]) selbst führt auch einen Fall von schwerer Pankreaserkrankung mit vollkommenem Verschluss der Galle an, bei dem der Fettverlust ebenso wie bei diesem Fall hier noch nicht einmal 60 pCt. betrug. Wenngleich also ein besonders hoher Fett- (und N-) Verlust immerhin für eine Pankreaserkrankung sprechen kann, so zeigt dieser Fall auch wieder, dass die Grösse der Fettresorptionsstörung besonders beim Abschluss der Galle kein sicherer diagnostischer Massstab ist. Auch die diastatische und tryptische Kraft des Bauchspeichels war vermindert. Dem herabgesetzten Diastasewert der Fäzes entsprach ein vermehrter Diastasewert im Urin. Mit fortschreitender Besserung stieg die Diastase in den Fäzes, während sie im Urin abnahm.

Diesem Fäzesbefund entsprach auch das Ergebnis der Fermentuntersuchung nach dem Oelfrühstück oder nach der Entnahme mit der Duodenalpumpe. Auch hier zeigte sich eine deutliche, wenn auch nicht sehr erhebliche Verminderung der tryptischen Kraft.

Zucker fand sich niemals; auch eine alimentäre Glykosurie liess sich nicht erzielen.

Bemerkenswert war, dass sich im Anfang trotz der erheblichen Darmstörung kein Indikan nachweisen liess, ein Symptom, von dessen diagnostischer Bedeutung bereits in den methodischen Vorbemerkungen die Rede war.

Das Wichtigste scheint hier aber doch die starke Kreatorrhoe zu sein, die jeden Zweifel an der Erkrankung des Pankreas ausschloss, besonders da die erhebliche Anazidität des Magensaftes die von manchen Autoren angenommene Kernverdauung durch den Magensaft ausschloss.

Dass trotz der hochgradigen Anazidität immerhin noch eine mässige Trypsinverdauung stattfand, ist ein Beweis dafür, dass, wie ja auch aus den Arbeiten von v. Noorden, Ehrmann und Lederer u. a. hervorgeht,



1) Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1906. Bd. 6. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 52.

2) Brugsch und König, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 52.



die Magensalzsäure doch nicht allein der entscheidende Faktor für die Grösse der Trypsinabsonderung ist; sind doch, worauf Schlagintweit und Stepp[1]) hinweisen, auch noch die Seifen wirksame Sekretionserreger, ganz abgesehen davon, dass zweifellos die Pankreassekretion nicht nur auf chemischem, sondern auch auf nervösem Wege zustande kommt, wenn auch zugegeben werden muss, dass die Verhältnisse bei der Bauchspeicheldrüse doch wohl auch in dieser Beziehung anders liegen als beim Magen.

Dass es sich nicht nur um eine funktionelle Pankreasstörung handelte, geht aus der Tatsache hervor, dass die Affektion mit ausserordentlich heftigen Schmerzen und unter erheblichem Fieber verlief. Diese typischen, ausserordentlich heftigen Schmerzanfälle sprechen doch in jedem Fall für organische Veränderungen in der Drüse, wobei natürlich nicht entschieden werden kann, ob sie in der Tat ein Lokalsymptom oder ein Nachbarschaftssymptom sind. Aber sie fehlen, wie man sie auch erklären mag, bei den funktionellen Erkrankungen stets. Auch Fieber bestand bei den reinen funktionellen Insuffizienzen nach meinen Erfahrungen, über die in einer weiteren Arbeit berichtet werden wird, niemals. Welcher Art diese Affektion war, ist schwer zu sagen. Darüber wird noch weiter unten zu sprechen sein.

Aehnlich verlief der folgende Fall, nur bestand bei diesem Kranken nicht, wie im vorigen Fall, ein flüchtiger katarrhalischer Ikterus, sondern ein altes Gallensteinleiden, bei dem ja die Bauchspeicheldrüse oft genug mitbetroffen ist.

Fall 2. Landsturmmann A. W. wird wegen Gallensteinleiden am 5. 11. aufgenommen. Pat. hat schon mehrfach Gallensteinanfälle gehabt. Jetzt bestehen seit 2 Tagen wieder heftigere Schmerzen.

Status: Pat. ist leicht gelb verfärbt. Leib ziemlich gespannt. Gallenblasengegend sehr schmerzhaft. Die Gallenblase ist gut fühlbar, der untere Leberrand ist palpabel. Milz nicht vergrössert. Herz, Lunge, Nervensystem o. B. Im Urin etwas Gallenfarbstoff, kein Eiweiss, kein Zucker, Indikan positiv. Die Stühle sind etwas acholisch und geformt. Temp. 37,8°.

7. 11. Unter Morphium und heissen Umschlägen Besserung. Diät, Karlsbader Salz.

8. 11. Die Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 50, freie HCl 20, gute motorische Verhältnisse. Die Schmerzen haben ganz nachgelassen, der Leib ist weich und nicht besonders druckempfindlich; nur die Gegend der Gallenblase ist noch auf Druck schmerzhaft.

12. 11. Ein Fettausnutzungsversuch ergibt bei einer Fettzufuhr von 38 g eine Ausfuhr in den Fäzes von 24,5 g = 35 pCt.

14. 11. Pat. hat heute wieder starke Schmerzen. Er gibt aber an, dass die Schmerzen noch viel heftiger und ganz anders lokalisiert wären wie sonst. Er verlegt sie auch deutlich nach dem linken Epigastrium und sagt, dass sie in den linken Arm und in beide Beine ausstrahlen, was sonst nie der Fall gewesen wäre. Die Gallenblasengegend ist zwar druckempfindlich, aber bedeutend weniger schmerzhaft als die linke Oberbauchseite. Temperatur steigt auf 39,8°.

15. 11. Unter Morphium und heissen Umschlägen sind die Schmerzen zurückgegangen.

1) Stepp und Schlagintweit, Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 21.



16. 11. Die bisher acholischen Stühle haben einen auffallend silberglänzenden Ueberzug.

17. 11. Heute drei sauer riechende, sehr reichliche, ausgesprochene Fettstühle. Reaktion schwach sauer. Starke Gärung. Sie enthalten viel Kartoffelreste, Muskelfasern, Fettsäurenadeln und freie Stärke. Mit Saathoff'scher Probe ziemlich viel Neutralfett.

18. 11. bis 22. 11. Magensaft- und Pankreasprüfung: Magensaftazidität = 30, keine freie HCl. Gute motorische Leistung. Die mit der Duodenalpumpe entnommene klare alkalische Flüssigkeit zeigt nur schwache Biuretreaktion. 0,7 ccm des 10 proz. Extraktes verdauen 2 ccm Kasein in 48 Stunden. Einhorn'sche Agarröhrchen: Trypsin 1 mm, Steapsin 4 mm. Diastase in den Fäzes: $D \frac{38^0}{24\,h} = 89$ Einheiten in 1 ccm, im Urin: $D \frac{38^0}{24\,h} = 190$ Einheiten in 1 ccm. 0,5 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdauen 2 ccm Kaseinlösung in 48 Stunden. Im Urin Indikan +, Zucker negativ, keine alimentäre Glykosurie. Die Schmidt'sche Kernprobe ergibt nach Schmidt'scher Probemahlzeit ziemlich viel unverdaute Kerne und Muskelfibrillen. Fettausnutzungsversuch: Einnahme 42 g, Ausgabe im Kot 31,3 g. Also Verlust von 19,7 g = 48 pCt. Behandlung: Diät, heisse Umschläge, Karlsbader Salz, täglich 10 Tabletten Pankreon.

30. 11. Der Ikterus geht zurück. Pat. ist dauernd fieberfrei. Keine Schmerzen. Im Stuhl nur wenig Fettnadeln, wenig Neutralfett, keine freie Stärke. Reaktion neutral. Geringe Gärung.

5. 12. Allgemeinbefinden gut.

14. 12. Pat. bekommt noch einmal ein Schmidt'sches Säckchen. Es finden sich gar keine Kerne.

20. 12. Verdauung völlig geregelt. Stühle gefärbt, geformt und alkalisch.

25. 12. Pat. wird dienstfähig entlassen.

Epikrise: Bei dem Patienten bot sich also zunächst das Bild eines Gallensteinanfalles. Einige Tage nach der Aufnahme wiederholen sich unter Steigerung der Temperatur die Schmerzen, die aber diesmal anders wie sonst, viel heftiger und auch anders lokalisiert sind. Der Stuhl zeigt eine eigenartige fettige Beschaffenheit und bei makro- und mikroskopischer Untersuchung unverdaute Muskelfibrillen, freie Stärke, freies Fett, besonders auch Neutralfett. Die weitere Funktionsuntersuchung ergibt nun sehr bemerkenswerte Verhältnisse: Zunächst eine auffallende Anazidität des Magensaftes, der vor dieser Pankreasaffektion, als es sich noch um reine Gallenerkrankungen handelte, normale Verhältnisse zeigte. Ob es sich bei dieser Veränderung der Azidität um eine Fieberfolge oder um einen mit der Pankreasaffektion zusammenhängenden Vorgang handelt, kann kaum entschieden werden. Es zeigte sich ferner, dess eine ziemlich starke Azotorrhoe, Steatorrhoe und eine ausgesprochene Kreatorrhoe eingetreten war. Am wenigsten ist die Fettverdauung gestört. Der Verlust, der vor der Pankreasaffektion 35 pCt. betrug, stieg nur auf 48 pCt. Dieser relativ geringe Fettverlust spricht einerseits dafür, dass die Galle nicht völlig vom Darm abgeschlossen war. Dass es sich andererseits bei der ganzen Affektion aber nicht einfach um einen unvollkommenen Gallenabschluss handelte, sondern dass das Pankreas mitbeteiligt war, geht nicht nur aus den charakteristischen Schmerzen, sondern vor allem eben aus den beweisenden Funktionsprüfungen hervor. Die ganze Affektion ging aber relativ gut



zurück. Denn bereits nach einigen Wochen war die Kernprobe völlig negativ; auch im übrigen war die Verdauung völlig geregelt.

Besonders bemerkenswert war, dass auch in diesem Fall trotz der schweren Störungen in der äusseren Funktion die innere Funktion nicht im geringsten beeinträchtigt war.

In diesen beiden Fällen steht die Erkrankung des Pankreas also in einem engen Zusammenhange mit Affektion der Gallenwege; in dem ersten Falle bestand ein katarrhalischer Ikterus, im zweiten eine alte Cholangitis und Gallensteine.

Der nächste Fall zeigt, im Gegensatz zu diesen beiden, dass akute aszendierende Infektionen der Drüse auch ganz isoliert ohne irgend welche Miterkrankung der Gallenwege zustande kommen können.

Fall 3. Pionier M. L. wird wegen fieberhaften Magendarmkatarrhs am 26. 8. aufgenommen. Der Darmkatarrh soll seit einer Woche bestehen. Sonst ist Pat. angeblich nie krank gewesen. Wie Pat. mit Bestimmtheit sagt, ist kein Diabetes in der Familie.

Status: Mässig genährter Mann. Zunge belegt. Leib druckempfindlich. Leber nicht palpabel, Milz nicht vergrössert, keine besondere Resistenz in der Gallenblasengegend. Lunge, Herz, Nervensystem o. B. Urin ohne Eiweiss und Zucker. Indikan positiv. Es werden sehr häufige dünne, stark riechende Stühle mit schleimiger Beimischung entleert. Temp. 37,8°.

29. 8. Unter Diät und entsprechender Therapie Besserung.

30. 8. Heute treten plötzlich sehr heftige in der linken Oberbauchseite lokalisierte, weit in den Rücken ausstrahlende Schmerzen auf. Kein Erbrechen, keine peritoneale Reizerscheinungen. Temp. 38,5°.

2. 9. Nachdem Pat. unter Morphium ganz schmerzfrei war, treten heute wieder die gleichen Schmerzen auf.

4. 9. Seit heute keine Schmerzen mehr, aber sehr voluminöse, lehmartige, sauer riechende Stühle.

5. 9. In den Fäzes makroskopisch und mikroskopisch viel Muskelzellen, Fettsäurenadeln und freie Stärke, aber wenig Neutralfett. Starke Gärung. Zucker im Urin ($^1/_2$ pCt.)! Blutzucker 0,18 pCt.

7. 9.—11. 9. Magen- und Pankreasuntersuchung. Magenazidität 20, keine freie HCl. Gute motorische Leistungsfähigkeit. Nach Aufblähung keine Ektasie. Im ausgepumpten Duodenalsaft kein Trypsin. Diastase in den Fäzes: 80 Einheiten in 1 ccm, im Urin 220 Einheiten in 1 ccm. Auch im Fäzesextrakt kein Trypsin nachweisbar. Die Schmidt'sche Kernprobe ergibt nach Probemahlzeit neben einigen völlig erhaltenen, vielfach anverdaute schlecht färbbare Kerne. Der Fettausnutzungsversuch ergibt einen Fettverlust von 54 pCt.

13. 9. Allgemeinbefinden besser, kein Fieber mehr. Stühle noch deutlich fetthaltig.

15. 9. Die Kernprobe ergibt eine grosse Menge unverdauter Kerne.

20. 9. Magensaftuntersuchung ergibt eine Azidität von 50, freie HCl 10. Im Urin immer noch Zucker ($^1/_4$ pCt.) Blutzucker 0,13 pCt.

26. 9. Es werden täglich zwei normale Stühle abgesetzt. Zucker im Urin: $^1/_2$ pCt. Blutzucker: 0,28 pCt.

1.—4. 10. Pankreasuntersuchung: Im ausgeheberten Duodenalsaft viel Trypsin und Steapsin. 0,1 ccm des 10proz. Extraktes verdaut 2 ccm Kasein in 12 Stunden. Diastase in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24\,h} = 110$ Einheiten in 1 ccm, im Urin: $D\frac{38^0}{24\,h} = 170$ Einheiten. Bei der Schmidt'schen Kernprobe finden sich gar keine unverdauten Kerne. Der Fettausnutzungsversuch ergibt, dass 10 pCt. Fett resorbiert werden.



6. 10. Blutzucker 0,17 pCt. Zucker im Urin nur Spuren. Nach 100 g Traubenzucker innerhalb der ersten 6 Stunden starke Zuckerausscheidung (2 pCt.). Dabei klagt Pat. über Trockenheit im Munde. Die Gesamturinmenge ist vermehrt (2600 ccm).

11. 10. Verdauung völlig in Ordnung, Blutzucker 0,1 pCt. Nach 100 g Traubenzucker $^1/_2$ pCt. Zucker im Urin, sonst ist der Urin zuckerfrei.

20. 10. Weitere Besserung. Seit gestern keine alimentäre Glykosurie mehr. Blutzucker 0,06 pCt.

30. 10. Pat. wird geheilt entlassen.

Epikrise: Also eine erhebliche Störung der äusseren und diesmal auch der inneren Funktion bei gleichzeitiger Achylia gastrica, aber ohne Mitbeteiligung der Gallenwege. Die Pankreasinsuffizienz bezieht sich etwa in gleicher Stärke auf alle Fermente. Die ausserordentlich heftigen charakteristischen Schmerzen und Fieber schliessen eine rein funktionelle Erkrankung aus. Trotzdem kommt es verhältnismässig rasch zur Restitution. Sehr bemerkenswert ist dabei, dass die zuerst völlig fehlende Trypsinproduktion schon nach drei Wochen wieder völlig normal ist. Am längsten hält die Störung der inneren Sekretion an. Aber schliesslich besteht auch keine alimentäre Glykosurie mehr, und der Blutzuckergehalt sinkt auf die Norm.

Zu dieser Gruppe von Pankreasaffektionen gehört auch noch ein vierter Fall, bei dem ein ruhrartiger Dickdarmkatarrh ätiologisch in Betracht kommt. Dieser Fall verläuft ganz ähnlich wie die vorigen, unterscheidet sich aber durch eine eigenartige Mitbeteiligung der Leber und durch den Ausgang in eine chronische Pankreaserkrankung.

Fall 4. Pionier L. R. wird wegen Ruhr am 3. 9. eingeliefert. Pat. ist früher immer gesund gewesen. Zuckerkrankheiten sollen in der Familie nicht bestehen. Der Darmkatarrh ist vor 4 Tagen plötzlich und sehr heftig aufgetreten.

Status: Pat. sieht sehr schlecht aus. Zunge belegt, Leib überall druckempfindlich, Milz nicht vergrössert, auch Leber nicht vergrössert. Lunge, Herz, Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Indikan +. Es bestehen sehr starke Tenesmen. Pat. setzt täglich 20—25 blutigschleimige Stühle ab, in denen sich aber keine Ruhrbazillen nachweisen lassen. Temp. 39,2°.

5. 9. Unter Wärme, Diät und entsprechender Therapie bessert sich das Allgemeinbefinden. Die Temperatur sinkt. Es werden nur noch täglich 5—6 schleimige Stühle ohne Blutbeimengung abgesetzt.

8. 9. Nachdem sich der Zustand noch weiter gebessert hatte, traten heute morgen ausserordentlich starke reissende Schmerzen in der linken Unterbauchgegend ein. Die Temperatur stieg auf 39,2°.

10. 9. Unter Morphium und heissen Umschlägen haben die Schmerzen etwas nachgelassen, sind aber immer noch sehr heftig. Täglich nur 3 breiige Stühle mit geringer Schleimbeimischung ohne Blut. Die Agglutination des Bluts mit verschiedenen Ruhrstämmen bleibt uncharakteristisch.

11. 9. Heute Zucker im Urin (1 pCt.)!

12. 9. Heute haben die Stühle eine fettglänzende Oberfläche. Im Urin $1^1/_2$ pCt. Zucker. Kein Azeton. Keine Azetessigsäure. Der Leib ist überall etwas druckempfindlich, ganz besonders aber die linke Oberbauchseite. Der untere Leberrand ist heute, was bisher niemals der Fall war, ein Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens fühlbar und empfindlich.

15. 9. Die Stühle sind heute stark fetthaltig und von lehmartiger Konsistenz.



Sie enthalten viel unverdaute Muskelfasern und Kartoffelreste. Ferner viel freie Stärke und Fettsäurenadeln, aber wenig Neutralfett. Die Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 30, freie HCl 15. Gute motorische Leistung.

16.—20. 9. Funktionsprüfung des Pankreas. Der mit der Duodenalpumpe entnommene Saft ergibt in den Agarröhrchen folgende Werte: Trypsin 1 mm, Steapsin 2 mm. 2 ccm Kaseinlösung werden in 3 × 24 Stunden von keiner Probe des Kotextraktes, auch nicht von 1 ccm verdaut. Diastase in den Fäzes: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 68 Einheiten in 1 ccm, im Urin: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 230 Einheiten. Der 10proz. Fäzesextrakt verdaut ebenso wenig wie der Duodenalinhalt Kasein. Ueberall starke Fällung des Filtrats mit Essigsäure. Die Schmidt'sche Kernprobe ergibt viel unverdaute Kerne und Muskelfibrillen. Blutzucker 0,21 pCt.; Zucker im Urin + ($1^1/_2$ pCt.)! Pat. bekommt 12 Tabletten Pankreon täglich und Pepsinsalzsäure.

28. 9. Subjektives Befinden besser. Temperatur immer noch leicht erhöht. Die Stühle sind noch lehmartig und fett. Im Urin noch Zucker.

1.—3. 10. Ein Fettausnutzungsversuch ergibt folgendes: Einnahme 37 g, Ausgabe im trockenen Kot 18 g, also ein Verlust von 49 pCt.

5.—7. 10. Erneute Ausheberung nach Oelfrühstück. 1 ccm des 10proz. Extraktes verdaut in 3 × 24 Stunden 2 ccm Kasein.

9. 10. Nach Schmidt'scher Probemahlzeit Kernprobe. Es finden sich gar keine unverdauten Kerne. Zucker immer noch im Urin!

11. 10. Pat. fühlt sich wohl und ist dauernd fieberfrei. Der Zustand ist unverändert.

20. 10. Der Zustand ist immer noch unverändert. Auch die Lebersohwellung ist nicht zurückgegangen.

28.—30. 10. Ein Fettausnutzungsversuch ergibt einen Verlust von 32 pCt. In den Fäzes nach wie vor wenig Neutralfett.

10. 11. Pat. fühlt sich wohl. Die Stühle sind nur wenig fettig; sie enthalten nur Spuren von freier Stärke, wenig Fettsäureschollen, gar kein Neutralfett, wenig Kartoffelreste und wenig Muskelfibrillen.

12. 11. Die Magenuntersuchung ergibt heute eine Azidität von 40, freie HCl 20. Gute motorische Arbeit.

14.—17. 11. Erneute Pankreasuntersuchung. Im Duodenalsack ergeben die Agarröhrchen: Trypsin 3 mm, Steapsin 4 mm. 0,5 ccm des 10proz. Extraktes verdauen 2 ccm Kasein in 2 × 24 Stunden. Diastase in den Fäzes: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 72 Einheiten in 1 ccm, im Urin: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 190 Einheiten in 1 ccm. Die Schmidt'sche Kernprobe ist wieder völlig negativ. Blutzucker 0,09 pCt. Im Urin nur Spuren von Zucker. Nach 100 g Traubenzucker 2 pCt. Zucker. Pat. fühlt sich ganz wohl, hat keine Schmerzen mehr und guten Appetit. Er sieht aber noch schlecht aus und ist mager. Kein Fieber. 2—3 mal täglich werden breiige, wenig silberglänzende Stühle abgesetzt, in denen immer noch etwas freie Stärke, Fettsäureschollen und Muskelfibrillen, aber kein Neutralfett nachweisbar ist. Die Leber ist immer noch vergrössert und leicht schmerzhaft. Es wird die leicht antidiabetische Diät fortgesetzt.

1. 12. Pat. ist zuckerfrei, hat aber immer noch eine ziemlich starke alimentäre Glykosurie. Im übrigen ist der Befund unverändert, die Leber nach wie vor vergrössert und schmerzhaft. Pat. wird einem weiter rückwärts gelegenen Lazarett überwiesen.

Epikrise: Die Erkrankung trat also im Verlauf einer ruhrartigen Dickdarmaffektion auf, und zwar kam es zu einer erheblichen Schädigung aller Funktionen. Es trat Kreatorrhoe, Steatorrhoe, eine sehr verschlechterte Kohlenhydratresorption auf. Gleichzeitig fand sich Zucker

im Urin. Unter Pankreon und entsprechender Diät besserte sich zwar das Befinden erheblich, es blieb aber doch ein Zustand übrig, der gar nicht anders als eine chronische Pankreasaffektion gedeutet werden kann. Die äussere Funktion der Bauchspeicheldrüse war immer noch in mässigem Umfang herabgesetzt, die innere deutlich geschädigt.

Besonders bemerkenswert war, dass sich so wenig Neutralfett trotz des grossen Fettgehalts der Fäzes nachweisen liess, ein Punkt, über den noch weiter unten gesprochen werden wird. Ferner ist die Leberschwellung von grösster Bedeutung. Auch über den Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Erkrankung des Pankreas wird später im Zusammenhang Einiges zu sagen sein. Ob es sich bei diesem Fall auch wie in den ersten drei Krankengeschichten um eine aszendierende Infektion oder um eine hämatogene metastatische gehandelt hat, wird kaum zu entscheiden sein, ist aber auch praktisch gleichgültig.

Nach den experimentellen Erfahrungen, die im ersten Teil dieser Arbeit besprochen worden sind, ist wohl anzunehmen, dass es sich in diesen 4 Fällen um aszendierende Infektionen des Pankreas gehandelt hat. Ob in den beiden ersten Fällen die primäre Schädigung der Drüse durch eine von den erkrankten Gallenwegen übergreifende Entzündung des Pankreas und seiner Gänge entstanden ist, oder ob es sich auch in diesen Fällen wie in Fall 3 und 4, wo keine Gallenblasenerkrankung bestand, um einen Katarrh des Duktus gehandelt hat, der vom Duodenum ausgegangen ist, wird kaum zu entscheiden sein.

Die nächsten Fälle betreffen Erkrankungen des Pankreas, die sich ohne Darmaffektionen an Allgemeininfektionen anschlossen.

Von den mehr oder weniger ausgeprägten Fällen sei zunächst ein Fall geschildert, in dem die Pankreaserkrankung im Verlauf einer schweren **Influenza** auftrat.

Fall 5. Kanonier A. D. Hereditär nichts von Belang. Pat. ist am 3. 5. plötzlich mit Gliederschmerzen und Fieber erkrankt. Aufnahme am 5. 5. Typische Influenza. Urin: Eiweiss —, Zucker —

6. 5. Ausgedehnte Bronchitis. Gastro-intestinaltraktus ohne besonderen Befund. Verdauung geregelt.

8. 5. H. l. u. kleiner bronchopneumonischer Herd.

10. 5. Pat. klagt über heftige kolikartige abdominale Schmerzen, die zunächst auf einen Gallensteinanfall bezogen werden. Die Temperatur, die schon im Absinken war, steigt wieder (39,8°).

11. 5. Die Schmerzen lokalisieren sich mehr in der linken Oberbauchgegend. Gallenblasengegend entschieden schmerzfrei. Kein Tumor palpabel. Die Bronchopneumonie ist im Rückgang.

12. 5. Heute zwei lehmartige Entleerungen, die den Verdacht einer Pankreasaffektion hervorrufen.

13. 5. Starke Koliken. 3 charakteristische Fettstühle. Milz nicht vergrössert. Leber nicht vergrössert. Abends in Narkose nach Leerspülung des Magens tiefe Palpation. Auch jetzt keine Resistenz fühlbar.

14. 5. Heute mehrere sehr voluminöse, sauer riechende Fettstühle. Besprechung mit dem beratenden Chirurgen.

16. 5. Die Funktionsprüfung ergibt folgendes: In den Fäzes viel Neutralfett (Saathoff) und freie Stärke. Eine 1 prom. Kaseinlösung wird vom Kotextrakt nicht



verdaut. Starke Fällung beim Zusatz von Säure zum Kasein-Stuhlfiltrat. Bilirubin und Urobilin +. Diastasenwert in den Fäzes 77 Einh. Diastase im Urin 210 Einh. Mässig viele Muskelfasern im inneren Teil des Fleischwürfels aus dem Schmidt'schen Säckchen und viel unverdaute Kerne. Indikan im Urin —, Zucker —. Keine alimentäre Glykosurie.

18. 5. Entnahme von Magensaft. Azidität 50. Freie HCl 20. Mässige motorische Leistung.

20. 5. Nach Oelfrühstück und Verabreichung von Magn. usta Ausheberung. Im Magensaft-Oelgemisch kein Trypsin nachweisbar. Biuret —. 17500 Leukozyten.

22. 5. Die Lungenerscheinungen sind erheblich im Rückgang. Die Temperatur sinkt. Allgemeinbefinden besser.

24. 5. Pat. ist fieberfrei. Allgemeinbefinden leidlich. Stühle noch fettreich. Viel Neutralfett und freie Stärke. Geringe diffuse Schmerzhaftigkeit im Abdomen. Heute ist der untere Leberrand etwa 1 Querfinger unter dem Rippenbogen gut fühlbar. Der Rand ist schmerzhaft. Gallenblasengegend frei. Milz nicht vergrössert.

26. 5. Säckchenprobe: Noch viele Kerne! — 14200 Leukozyten. Keine Temperatursteigerung.

28. 5. Allgemeinbefinden gut. Stühle breiig, leicht gefärbt. Nur noch wenig Fettsäurenadeln. Kein Neutralfett, keine freie Stärke. Zucker —. Keine alimentäre Glykosurie.

4. 6. — 8. 6. Funktionsprüfung des Pankreas ergibt fast ganz normale Verhältnisse.

12. 6. Allgemeinbefinden leidlich. Pat. ist aber noch recht mager und hat keine Gewichtszunahme trotz kräftiger Ernährung. Keine subjektiven Beschwerden. Leber noch unverändert 1 Querfinger breit unter dem Rippenbogen; bei Druck leicht schmerzhaft. Milz nicht vergrössert. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Keine alimentäre Glykosurie. Blutzucker 0,07 pCt. Leukozyten 9320. Pat. wird mit einem Gewicht von 107 Pfd. einem Erholungsheim überwiesen.

10. 7. Pat. stellt sich wieder vor. Status idem. Gewicht 108 Pfd.

Epikrise: Im Verlauf einer schweren Influenza trat eine Erkrankung auf, die, wie in den anderen Fällen zunächst den Eindruck einer schweren akuten Pankreatitis machte. Auch in diesem Falle waren alle Fermente und zwar etwa gleichmässig betroffen. Eine Glykosurie bestand niemals, auch nicht nach Zuckerzufuhr. Bemerkenswert ist die Leberschwellung, die auch noch bestehen bleibt, als die Erscheinungen von Seiten des Pankreas völlig zurückgegangen sind. Anfangs bestand eine ziemlich erhebliche Leukozytose, die aber bald abnahm.

Wichtig ist, dass, als sich Patient 4 Wochen nach der Entlassung wieder vorstellte, der Zustand unverändert war. Insbesondere war der schlechte Ernährungszustand trotz reichlichster Ernährung unverändert. Eine Gewichtszunahme hatte kaum stattgefunden. Die Leber war nach wie vor vergrössert und bei Druck schmerzhaft; eine Zuckerausscheidung bestand nicht, Verhältnisse, auf die noch im Zusammenhang einzugehen sein wird.

Ferner kann ich über einen Fall berichten, bei dem es sich wohl um eine Pneumokokken-Infektion handelte.

Fall 6. Jäger In. K. wird am 2. 4. mit hohem Fieber eingeliefert. Vor einigen Tagen soll eine doppelseitige Mandelentzündung bestanden haben. Hereditär nichts. Temperatur 40,1°. Ueber beiden Lungen spärliche Rasselgeräusche. Puls 140, etwas klein, aber regelmässig. Im Urin etwas Eiweiss. Verdauung geregelt. Sonst kein erheblicher Befund. Milz, Leber nicht vergrössert.



6. 4. Befund unverändert. Die Temperatur schwankt mit starken Remissionen zwischen 37,9° und 39,8°.

8. 4. Leukozyten (nüchtern) 221000. Im Blut Pneumokokken. Pat. bekommt Optochin bas. (4 × täglich 0,25).

10. 4. Die Temperatur geht etwas herab. In der Lunge l. h. u. reichliche feuchte Rasselgeräusche. Abends klagt Pat. über sehr starke Schmerzen in der Oberbauchgegend. Keine Resistenz fühlbar.

11. 4. Die Schmerzen haben sich in der linken Oberbauchgegend konzentriert, strahlen aber weit in den Rücken aus.

13. 4. Heute zwei lehmartige, silberglänzende Stühle. Leberrand empfindlich. Gallenblasengegend frei.

14. 4. Heute geringer Ikterus. Die Stühle haben deutliche Fettbeimengung. Mit Saathoff'scher Probe viel Neutralfett.

15. 4. Schmidt'sche Säckchenprobe nach Probemahlzeit ergibt zahlreiche, unverdaute Kerne, besonders in dem Inneren des Würfels.

17. 5. Ausnutzungsversuch.

Einnahme		Ausgabe im	
1000 g Milch . . .	27 g	Kot feucht =	136 g
25 g Butter . . .	20 g	trocken =	44 g
	47 g	Fett =	26,5 g

Es waren also nur 20,5 g = 44 pCt. resorbiert.

18. 5. Diastase-Wert in den Fäzes D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 71 Einheiten in 1 ccm. Diastase-Wert im Urin D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 240 Einheiten in 1 ccm. Indikan im Urin +. Zucker: leicht + ! Das Oelfrühstück liefert einen gelblichen, schleimigen, alkalischen Saft. Trypsinverdauung sehr verzögert. Biuretprobe negativ. Trypsinverdauung in den Fäzes: 1,0 ccm der 10proz. Kotextrakte verdauen 2 ccm Kaseinlösung in 3 × 24 Stunden fast gar nicht. Das Allgemeinbefinden des Pat. ist dabei recht gut. Die Schmerzen haben unter heissen Umschlägen und Opium nachgelassen. Die Temperatur ist fast normal. Herztätigkeit gut. Leber einen Querfinger unter dem Rippenbogen; bei Druck schmerzhaft! Milz nicht vergrössert.

20. 5. Zustand unverändert. Die Stühle sind sehr fettreich. Im Urin Indikan +. Kein Zucker. Keine alimentäre Glykosurie.

24. 5. Schmidt'sche Kernprobe noch stark positiv. Kein Zucker im Harn. Keine alimentäre Glykosurie.

28. 5. Erneuter Ausnutzungsversuch ergibt nur eine Resorption von 60 pCt. Diastase-Wert in den Fäzes 80 Einheiten in 1 ccm. Diastase-Wert im Urin 180 Einheiten in 1 ccm.

4. 6. Der Ikterus ist ganz zurückgegangen. Temperatur normal. Allgemeinbefinden recht gut. Pat. ist dauernd schmerzfrei. Kein Ikterus mehr. Blutzucker 0,07 pCt.

13. 6. Ausnutzungsversuch ergibt eine Resorption von 78 pCt. Funktionsprüfung fast normal; nur geringe Trypsinverdauung.

24. 6. Ausnutzungsversuch ergibt eine Resorption von 84 pCt. Funktionsprüfung ohne erhebliche Abweichung von der Norm. Keine Glykosurie. Pat. ist beschwerdefrei, sieht aber noch schlecht aus, und ist zweifellos noch unterernährt (54 Kilo).

30. 6. Trotz reichlicher Ernährung keine Gewichtszunahme. Sonst Wohlbefinden. Leber nicht mehr vergrössert. Kein krankhafter Befund mehr zu erheben. Verdauung geregelt. Keine Fettstühle. Pat. wird einem Genesungsheim überwiesen. Pat. meldet sich wieder. Stat. idem. Keine Glykosurie. Gewicht 55 Kilo.



Epikrise: Im Anschluss an eine allgemeine Pneumokokken-Infektion entsteht also eine schwere Pankreasaffektion, die zunächst auch ganz den Eindruck einer akuten Pankreatitis macht. Die gesamte Funktion der Drüse ist gestört. Nur 44 pCt. Fett werden resorbiert. Starke Kreatorrhoe. Am 18. 5. wird auch etwas Zucker ausgeschieden. Verhältnismässig rasch gehen alle diese Erscheinungen zurück. Schon 3 Wochen nach dem ersten Anfall beträgt der Fettverlust nur noch 40 pCt., weitere 4 Wochen später nur 22 pCt. Auch die anderen Funktionsstörungen gehen schliesslich ganz zurück. Sehr bemerkenswert ist, dass die Leber etwas vergrössert und schmerzhaft war, aber auch in wenigen Wochen wieder normal wurde. Auf der Höhe der Erkrankung bestand auch ein leichter Ikterus. Die Gallenblasengegend war nie schmerzhaft. Da der Choledochus sehr oft zum Teil durch das Pankreas läuft, kann es natürlich bei Erkrankungen des Pankreas sehr leicht zu Kompressionen kommen. Gewöhnlich ist der Pankreasikterus sehr intensiv (Heiberg), was hier allerdings nicht der Fall ist. Dass der Gallenabschluss nicht vollständig war, geht auch aus der relativ noch ganz leidlichen Fettresorption hervor.

Trotz dieser verhältnismässig raschen Restitutio ad integrum kann auch bei diesem Patienten keine Gewichtszunahme erzielt werden. Auch 6 Wochen nach seiner Entlassung aus dem Lazarett ist Patient, obgleich er inzwischen in einem Genesungsheim besonders gut verpflegt war, noch unterernährt.

Während bei den Hirschfeld'schen Fällen die Leberschwellung bestehen blieb, ging sie also bei diesem Kranken relativ rasch wieder völlig zurück. Es kam auch trotz vorübergehender Glykosurie wenigstens innerhalb 6 Wochen nach der Entlassung des Kranken nicht mehr zur Zuckerausscheidung. Das Ganze stellt sich als ein sehr charakteristischer, aber milde verlaufender Fall dar.

Im Gegensatz zu diesem eben geschilderten verlief der nächste Fall schwerer und führte zu einer dauernden Schädigung des Patienten. Er schloss sich, was den Fall auch ätiologisch besonders interessant macht, an eine Malaria an.

Fall 7. Kanonier L. T. wird am 3. 6. wegen fieberhafter Erkrankung eingeliefert. Pat. ist bis vor einem halben Jahr niemals krank gewesen. Seit $^1/_2$ Jahr sollen mehrfach Fieber und Durchfälle bestanden haben. Pat. klagt jetzt über starke Kopfschmerzen und Mattigkeit.

Status: Grosser, ziemlich starker, gut gebauter Mann. Gesunde Gesichtsfarbe. Zunge belegt. Leib weich. Unterer Leberrand eben fühlbar. Nicht schmerzhaft. Milz etwas vergrössert. Herz o. B. Puls 110, regelmässig, kräftig. Lunge o. B. Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiss und Zucker, Indikan —. Temp. 39,9°.

5. 6. Verdauung geregelt. Temperatur fällt auf 37,5°.

8. 6. Pat. fühlt sich ganz wohl. Ist dauernd fieberfrei.

10. 6. Heute wieder Fieber. 40,1°. Bluntuntersuchung ergibt: 13250 Leukozyten. Viele Tertianaplasmodien. Chinintherapie.

16. 6. Heute wieder Fieber. 38,9°. Pat. klagt über sehr starke reissende Schmerzen im Leibe. Er gibt an, solche Schmerzen niemals gehabt zu haben. Die ganze linke Oberbauchseite ist schmerzhaft. Unter Morphium lassen die Schmerzen nach.



17. 6. Pat. klagt immer noch über Schmerzen. Keine besondere Resistenz fühlbar. Aber die ganze linke Seite ist schmerzhaft. Pat. gibt an, dass die Schmerzen in die Beine und in den Rücken ausstrahlen. Im Urin heute etwas Zucker! Kein Eiweiss.

18. 6. Die Schmerzen haben etwas nachgelassen, bestehen aber noch, wenn auch weniger heftig. Temp. 37,5°. Seit heute früh zwei silberglänzende Stühle. Im Urin wieder Zucker.

20. 6. Subjektiver Befund unverändert. Kein Fieber mehr. Heute zwei deutliche Fettstühle.

21. 6. Magenuntersuchung ergibt Azidität von 40, freie HCl in Spuren. Motorische Arbeit gut.

22. 6. Schmidt'sche Kernprobe ergibt nur unverdaute Kerne.

23. 6. Stühle sehr fettig, lehmartig. Viel Fettsäurenadeln, viel Neutralfettkugeln. Viel freie Stärke. Reaktion stark sauer; starke Gärung.

24. bis 28. 6. Pankreasfunktionsprüfung. Nach Oelfrühstück wird Magen wieder ausgehebert. Mageninhalt enthält kein Trypsin. Biuretreaktion negativ. Diastase im Urin: 280 Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes: 60 Einheiten in 1 ccm. Fettausnutzungsbilanz ergibt folgendes: Einnahme 41 g, Ausgabe in den trockenen Fäzes 30 g, Resorption 11 g = 25 pCt. Also Verlust von 75 pCt.! Kernprobe wieder wie vor 8 Tagen. Ziemlich viel unversehrte Fleischstückchen mit völlig erhaltenen Kernen. Blutzuckergehalt 0,13 pCt.

29. 6. Pat. bekommt Pankreon (12 Tabletten pro Tag).

3. 7. Allgemeinbefinden unverändert. Stühle nach wie vor sehr fettig.

10. 7. Stühle breiig, täglich 1—2 mal, enthalten noch viel Fett.

15. 7. Die heutige Untersuchung ergibt, dass die untere Lebergrenze 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens liegt. Leber ist überall empfindlich. Sonst Status idem. Zuckerausscheidung $1^1/_2$ pCt. Blutzuckergehalt 0,12 pCt.

22. 7. Der Zustand bessert sich. Die Stühle sind gefärbt, sehr viel weniger fetthaltig. Zuckerausscheidung $^1/_4$ pCt. Blutzucker 0,09 pCt.

24. bis 28. 7. Erneute Pankreasfunktionsprüfung. Im Oelsaft-Magengemisch Trypsin +. 0,5 ccm des 10proz. Extraktes verdauen 2 ccm Kasein in 24 Stunden. Diastase im Urin: $D\frac{38^0}{24\,h} = 210$ Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24\,h} = 81$ Einheiten in 1 ccm. Die Schmidt'sche Kernprobe ergibt nur zum Teil unverdaute Kerne. Fettbilanz: Einnahme 36 g, Ausgabe in den trockenen Fäzes 20 g, Resorption 16 g = 48 pCt.

30. 7. Pat. ist dauernd fieberfrei und fühlt sich wohl. Leib weich. Lebergrenze unverändert. Milz vergrössert. Im Urin kein Zucker.

2. 8. Alimentäre Glykosurie ÷. Blutzucker 0,08 pCt.

4. 8. Weitere Besserung. Stühle gefärbt, enthalten nur wenig Fettsäurenadeln, kein Neutralfett, keine freie Stärke.

12. 8. bis 16. 8. Pankreasfunktionsprüfung. Im Oelsaft-Magengemisch Trypsin +. 0,1 ccm des 10proz. Extraktes verdauen 2 ccm Kasein in 24 Stunden. Biuretreaktion positiv. Diastase im Urin: $D\frac{38^0}{24\,h} = 190$ Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24\,h} = 92$ Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des 10proz. Fäzesextraktes verdauen 2 ccm Kasein in 12 Stunden. Die Fettbilanz ergibt einen Verlust von nur 21 pCt.

17. 8. Schmidt'sche Kernprobe ergibt nur noch vereinzelt unverdaute Kerne.

22. 8. Pat. hat sich recht gut erholt. Verdauung ist geregelt. Im Urin kein Zucker; aber nach 100 g Dextr. noch mässig starke Zuckerausscheidung. Blutzuckergehalt 0,1 pCt. Leber noch deutlich vergrössert und schmerzhaft. Milz vergrössert. Blutuntersuchung ergibt: Hl 80 pCt., 4 260 000 rote Blutkörperchen, 9280 weisse Blutkörperchen. Körpergewicht 121 Pfund. Pat. wird einem Erholungsheim überwiesen.

10. 11. Pat. stellt sich wieder vor. Status unverändert. Leber und Milz noch vergrössert. Kein Zucker im Urin; aber noch alimentäre Glykosurie. Blutzuckergehalt 0,1 pCt. Hl 81 pCt. Rote Blutkörperchen 4310000. Körpergewicht 123 Pfund.

Epikrise: Im Verlauf einer (atypischen) Malaria traten charakteristische Schmerzen im linken Epigastrium auf, die Leber zeigte eine starke Vergrösserung, die Pankreasfunktion war sehr erheblich gestört. Im Gegensatz zu den anderen Fällen kam es zuerst zu einer Glykosurie, dann erst zu Störungen der äusseren Funktion. Nur allmählich zeigen sich — trotz grosser Dosen Pankreon und fortwährender Chinintherapie — die Zeichen der Pankreaserkrankung. Die äussere Sekretion wurde wieder völlig normal, auch die Zuckerausscheidung verschwand; es blieb aber eine leichte Glykämie und alimentäre Glykosurie zurück. Auch die Leber blieb vergrössert und schmerzhaft. Der Allgemeinzustand des Patienten war leidlich, es konnte aber trotz reichlicher Ernährung keine Körperzunahme erzielt werden.

6 Wochen nach der Entlassung aus dem Lazarett war die Leber noch vergrössert, die alimentäre Glykosurie und eine mässige Glykämie bestand noch. Malariaanfälle hatten sich nicht mehr wiederholt.

Die sekretorische und motorische Tätigkeit des Magens war auch auf der Höhe der Pankreaserkrankung fast ganz normal.

Ferner kam ein Fall einer Pankreasaffektion bei Mumps zur Beobachtung.

Fall 8. Landsturmmann R. B. wird wegen Mumps, der seit gestern besteht, am 20. 4. eingeliefert. Pat. ist angeblich früher nie krank gewesen. Irgendeine hereditäre Belastung besteht nicht.

23. 4. Orchitis sinistra. Urin frei von Eiweiss und Zucker.

25. 4. Heute heftige Leibschmerzen, die sich kolikartig mehrfach wiederholen. Die Temperatur, die gestern normal war, steigt auf 39,6°. Unter heissen Umschlägen und Morphium lassen die Schmerzen nach.

27. 4. Die Schmerzen sind weniger heftig. Sie sind im linken Epigastrium lokalisiert, strahlen aber bis in die linke Schulter aus. Kein Tumor, keine Resistenz.

29. 4. Seit heute auffallend voluminöse, lehmartige Stühle. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Im Stuhl viel Fett, wenig Neutralfett und freie Stärke. Geringe saure Gärung.

1. 5. Nach Schmidt'scher Probemahlzeit Verabreichung eines Säckchens. Es finden sich, besonders im Innern des Fleischstückchens, viele gut erhaltene Kerne.

3. 5. Magenfunktionsprüfung. Azid. 60, freie HCl +. Gute motorische Leistung.

4. 5. Allgemeinbefinden gut. Pat. ist fieber- und schmerzfrei. Stühle noch lehmartig.

7. 5. Heute wieder mehrere Koliken. Temp. 39,2°. Kein Tumor fühlbar. Urin ohne Zucker.

8. 5. Keine alimentäre Glykosurie.

10. 5. bis 15. 5. Funktionsprüfung des Pankreas. Nach Oelfrühstück und Magn. usta Ausheberung des Duodenalsaftes. Trypsinverdauung sehr gering. 1 ccm des 10proz. Extraktes verdaut in 3mal 24 Stunden 2 ccm Kasein. Biuretprobe negativ. Diastase im Urin: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 280 Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 58 Einheiten in 1 ccm. Im Schmidt'schen Säckchen viel unverdaute, gut färbbare Kerne. Keine alimentäre Glykosurie. Blutzucker 0,05 pCt.

17. 5. Pat. hat keine Koliken mehr und fühlt sich wohl. Parotitis und Orchitis sind ganz zurückgegangen.

20. 5. Stühle nur noch leicht silbergrau.

24. 5. Nach Oelfrühstück Ausheberung des Magens. 0,1 ccm des 10proz. Extraktes verdauen in 24 Stunden 2 ccm Kaseinlösung.

26. 5. Kernprobe völlig negativ.

28. 5. Pat. hat heute gut geformte und gefärbte Stühle.

2. 6. Pat. ist wieder ganz wohl. Verdauung ganz geregelt. Abdomen o. B., insbesondere Leber nicht vergrössert. Pat. wird dienstfähig entlassen.

Epikrise: Also eine leichte und rasch verlaufende Pankreasaffektion, die sich aus Fieber, charakteristischen Schmerzen und Störungen der äusseren Sekretion erkennen liess. Die innere Sekretion war völlig intakt. Die Erkrankung begann am 6. Tage mit einer leichten Parotitis, nachdem einige Tage vorher schon eine Orchitis als Komplikation hinzugetreten war. Alle Symptome klangen völlig ab, der Patient konnte völlig dienstfähig entlassen werden.

Erkrankungen der Parotis sind gerade bei der epidemischen Parotitis von vielen Autoren beobachtet und beschrieben worden, so von Canstadt[1]), Simoni[2]), Edgecomb[3]), Lemoine und Lepasset[4]), Finizio[5]), Barbieri[6]), Haggard[7]), Cheinisse[8]), Timbal[9]), Sharp[10]), Osler[11]). Die Häufigkeit der Komplikation schwankt nach diesen Autoren zwischen 1,30 und 15 pCt. (!) Unter etwa 20 Fällen epidemischer Parotitis, die ich im Felde gesehen habe, war dieser von mir beschriebene Fall der einzige. Auch im Frieden habe ich nur noch einmal eine allerdings ganz leichte, wohl auch auf eine Erkrankung des Pankreas zu beziehende abdominale Affektion mit Fieber und starken Schmerzen gesehen.

Nemath[12]), der den Symptomenkomplex am genauesten studiert hat, sagt, dass die Pankreasaffektion klinisch „als sekundäre Pankreatitis" imponiert, „jedoch mangels autoptischer Befunde und ohne positive Resultate der Funktionsprüfung nicht mit Sicherheit zu rektifizieren ist". In dem von Lemoine und Lepasset sezierten Falle fand sich eine „Schwellung" des Pankreas, das 190 g wog. Ueber Funktionsstörungen wird nur von Haggard, der Glykosurie, und von Barbieri berichtet, der Glykosurie und Fettstühle beobachtete.

Die besondere Neigung des Pankreas zu Metastasen bei Mumps wird wohl dadurch erklärt werden, dass bekanntlich zwischen Bauchspeicheldrüse und Parotis eigenartige vielfach erörterte Wechselwirkungen bestehen (Licini, Stolia u. a.).

1) Canstadt, zitiert nach Oser, Erkrankungen des Pankreas im Handb. von Nothnagel. Bd. 18.
2) Simoni, Sem. méd. 1901.
3) Edgecomb, Practition. 1908.
4) Lemoine und Lapasset, Sem. méd. 332.
5) Finizio, Arch. f. Kinderheilk. 1910. Bd. 54-
6) Barbieri, Gaz. des Hôp. 1909. Nr. 36 ref. in Münch. med. Wochenschr. 1909.
7) Haggard, Surg. gyn. and obs et. 1908.
8) Cheinisse, Sem. méd. 1912.
9) Timbal, Toulouse méd. Journ. zit. Zentralbl. f. d. Grenzg. Bd. 10.
10) Sharp, Lancet. 1909 und Brit. med. Journ. 1908.
11) Osler, Ref. Münchener med. Wochenschr. 1907.
12) Nemath, Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 19.



Schliesslich sei über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse im Verlauf von Weil'scher Krankheit berichtet[1]).

Gefreiter L. N. wird mit Weil'scher Krankheit am 10. 7. eingeliefert. Hereditär nichts von Belang. Kein Diabetes in der Familie. Pat. ist früher immer gesund gewesen, hat niemals Gallensteine gehabt. Er ist seit drei Tagen erkrankt. Es besteht starker Ikterus, zahlreiche Blutaustritte in der Haut und den Bindehäuten; im Urin Eiweiss, kein Zucker, viel Gallenfarbstoffe. Leib weich, aber bei tiefer Palpation diffus schmerzhaft. Stuhl leicht acholisch, Puls 110, etwas weich. Temperatur 39,3°, im übrigen kein besonderer krankhafter Befund.

14. 7. Die Temperatur sinkt. Allgemeinbefinden leidlich. Objektiver Befund unverändert.

15. 7. Fieberfrei.

17. 7. Die Temperatur steigt wieder auf 39,3°; Pat. klagt über ausserordentlich starke Schmerzen in der Magengegend.

18. 7. Die Stühle haben heut einen silberglänzenden Ton. Die Schmerzen haben an Intensität zugenommen und strahlen in beide Beine aus.

19. 7. Unter Morphium haben die Schmerzen nachgelassen. Befinden unverändert. Temperatur 38,8°.

21. 7. Heute deutliche Fettstühle; Reaktion alkalisch; mit Saathoff'scher Probe viel Neutralfett, viel freie Stärke, starke Säuregärung ($^1/_4$ Steigrohr).

22. 7. Nach Probefrühstück Magenausheberung. Azidität 50, freie Salzsäure 30. Im übrigen normale Verhältnisse.

23. 7. Schmidt'sche Kernprobe ergibt besonders im Innern der Fleischwürfel viel unverdaute Kerne. Im Urin Indikan +, Zucker + (1 pCt.).

25. 7. Entnahme des Duodenalinhalts mit Duodenalpumpe. Sehr geringe Trypsinverdauung. Einhorn'sche Agarröhrchenprobe ergibt folgende Werte: Trypsin 1 mm, Steapsin 1 mm.

26. 7. Ausnutzungsversuch ergibt bei einer Einnahme von 50 g Fett eine Ausgabe von 29,6 g Fett, es werden also 60 pCt. nicht resorbiert.

28. 7. Diastase-Wert (nach Wohlgemuth) in den Fäzes nach gemischter Kost $D\frac{38^0}{24\,h} = 75$ Einheiten pro 1 ccm. Im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 310$ Einheiten pro 1 ccm. Bei 1500 Harn 465000 Einheiten. Im Urin immer noch Zucker. Blutzucker 0,1 pCt.

10. 8. Allmähliche Besserung des Allgemeinbefindens. Trypsinbestimmung in den Fäzes 1 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdauen 2 ccm Kaseinlösung (Gross-Fuld) in zweimal 24 Stunden.

24. 8. Diastase-Wert (nach Wohlgemuth) in den Fäzes $D\frac{38^0}{24\,h} = 84$ in 1 ccm. Im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 200$ in 1 ccm. Bei 1500 ccm 300000 Einheiten. Kein Zucker im Urin, kein Eiweiss, keine alimentäre Glykosurie. Blutzucker 0,07 pCt.

29. 8. Ausnutzungsversuch ergibt, dass 60 pCt. Fette resorbiert werden. Kernprobe negativ. Der Ikterus ist sehr zurückgegangen. Allgemeinbefinden gut, Verdauung geregelt. Urin frei von Zucker und Eiweiss.

5. 9. Pankreasfunktion ergibt normale Verhältnisse, 87 pCt. Fett werden resorbiert. Schmidt'sche Kernprobe negativ. Trypsin in den Fäzes: 0,1 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdauen 2 ccm Kaseinlösung in 24 Stunden. Allgemeinbefinden des Pat. gut, Urin frei von Eiweiss und Zucker. Keine alimentäre Glykosurie. Blutzuckergehalt 0,07 pCt. Pat. wird einem Erholungsheim überwiesen. Körpergewicht 52 Kilo bei 174 cm Grösse.

---

1) Ueber diese Fälle ist schon von mir in der Deutschen med. Wochenschr. 1918, Nr. 31 berichtet worden.

Es kann also kaum einem Zweifel unterliegen, dass bei diesem Patienten die zu Beginn des zweiten Fieberanstieges einsetzenden heftigen Schmerzen auf eine Erkrankung des Pankreas zu beziehen waren, die zu einer erheblichen Insuffizienz der Drüse in allen Funktionen, sowohl der inneren als auch der äusseren Sekretion geführt hatte. Alle Zeichen dieser schweren Pankreasläsion gingen aber allmählich und verhältnismässig sehr rasch wieder zurück, und Patient konnte schliesslich mit vollkommen normaler Pankreasfunktion, aber noch mit erheblichem Untergewicht einem Erholungsheim überwiesen werden.

Ganz ähnlich lag der nächste Fall.

20. 9. Luftschiffer R. B. wird wegen Darmkatarrhs und Gelbsucht eingeliefert. Familiär nichts von Belang. Kein Diabetes in der Familie. Pat. hat früher Lungenentzündung und Rippenfellentzündung gehabt, sonst nichts von Belang. Ein Gallenleiden hat niemals bestanden. Pat. ist jetzt seit 2 Tagen erkrankt. Er klagt über starke Wadenschmerzen, grosse Mattigkeit, Kopfschmerzen und Durchfälle. Es besteht ein mässig starker Ikterus. Der Leib ist weich und nicht besonders schmerzhaft. Die Milz ist nicht geschwollen. Lebergegend nicht besonders schmerzhaft. Herz, Lunge o. B. Puls 90. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Es besteht ein mässiger Durchfall.

21. 9. Heute zahlreiche Blutungen unter der Haut und der linken Konjunktiva. Puls 120 (klein) Temperatur 39,7°.

23. 9. Befinden unverändert.

24. 9. Pat. ist sehr hinfällig. Puls sehr klein.

26. 9. Unter Digalen ist der Puls wieder besser geworden. Ikterus sehr stark, im Urin viel Eiweiss, Zylinder, rote Blutkörperchen. Temperatur 37,8°.

29. 9. Allgemeinbefinden viel besser. Temperatur 37,3°.

2. 10. Temperatur seit gestern Abend wieder gestiegen. Pat. fühlt sich sehr matt.

4. 10. Heute früh treten plötzlich ausserordentlich starke kolikartige Schmerzen im ganzen Leib auf, die auch trotz Morphium, wenn auch weniger stark, weiter bestehen.

5. 10. Die Schmerzen haben etwas an Intensität nachgelassen, sind aber noch sehr erheblich. Pat. gibt an, dass er sich vor Schmerzen nicht bewegen kann; sie strahlen in beide Beine aus. Das Maximum des Schmerzes liegt unterhalb des Nabels und in der linken Bauchseite.

7. 10. Die Schmerzen sind heute sehr deutlich in der linken Oberbauchseite lokalisiert; Gallenblase empfindlich, unterer Leberrand fühlbar und nur wenig bei tiefem Druck empfindlich.

10. 10. Die Stühle haben seit heute früh einen deutlichen Fettcharakter. Sie enthalten viel Fettsäurenadeln, wenig Neutralfett (Saathoff), viel freie Stärke. Reaktion alkalisch, starke Gärung ($^1/_3$ Steigrohr).

12. 10. Schmidt'sche Kernprobe ergibt sehr viel unverdaute Kerne und Muskelfibrillen.

14. 10. Ausnutzungsversuch ergibt einen Resorptionsverlust von 78 pCt. Fett.

17. 10. Trypsin im Duodenalinhalt (Volhard-Boldyreff'schem Oelfrühstück): 1 ccm des Extraktes verdaut in 3 × 24 Stunden nur sehr wenig Kasein. Starke Fällung im Filtrat nach Zusatz von Essigsäure. Biuretprobe (also wirksames Erepsin vorhanden). Diastase in den Fäzes (nach Wohlgemuth) $D\frac{38^{0}}{24\,h} = 64$ Einheiten in 1 ccm. Im Urin $D\frac{38^{0}}{24\,h} =$ in 1 ccm 280. In 2000 ccm 560000. Magensaft-Untersuchung ergibt: Azidität 40, freie Salzsäure in Spuren, motorische Leistung gut. Im Urin kein Zucker, auch nicht nach 100 g Dextrose.



24. 10. Pat. ist entfiebert. Allgemeinbefinden sehr viel besser. Stühle noch deutlich fetthaltig. Leib diffus schmerzhaft. Es sind aber keine so heftigen Anfälle mehr aufgetreten.

1. 11. Weiterer Fortschritt des Befindens. Pat. ist dauernd fieberfrei. Herztätigkeit gut, Stühle noch fetthaltig, sie enthalten noch mässige Mengen Fettsäurenadeln, Neutralfett, wenig freie Stärke, Reaktion schwach alkalisch, mässige Gärung.

5. 11. Schmidt'sche Kernprobe ergibt noch eine ganze Menge unverdauter, gut färbbarer Kerne.

8.—12. 11. Funktionsprüfung des Pankreas. Nach Oelfrühstück Ausheberung des Mageninhals 0,1 ccm des 10 proz. Extraktes verdaut 2 ccm Kasein in 48 Stunden, Diastase in den Fäzes $D\frac{38^0}{24\,h} = 82$ Einheiten in 1 ccm. Im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 220$ in 1 ccm. In 1500 ccm 330000 Einheiten. Resorptionsversuch ergibt, dass 72 pCt. Fett resorbiert werden. Kein Zucker im Urin, keine alimentäre Glykosurie.

18. 10. Das Allgemeinbefinden des Pat. ist unverändert. Stuhl immer noch etwas fetthaltig. Leib ist nicht empfindlich. Leber deutlich vergrössert. Unterer Leberrand schmerzhaft. Milz nicht vergrössert. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Der Ikterus ist fast ganz zurückgegangen.

26. 10. Pat. fühlt sich subjektiv ganz wohl, sieht aber noch schlecht aus. Befund wie am 18.; die Stühle sind immer noch fetthaltig. Schmidt'sche Kernprobe leicht positiv. Ein Ausnutzungsversuch ergibt, dass nur 75 pCt. Fett resorbiert werden.

29. 10. Pat. wird abtransportiert.

Auch bei diesem Patienten hatte sich also in der zweiten Fieberperiode unter sehr heftigen, zunächst unbestimmten, dann sehr gut lokalisierten Schmerzen eine schwere Erkrankung des Pankreas entwickelt. Alle Funktionen der äusseren Sekretion waren erheblich gestört. Die innere Sekretion war, im Gegensatz zu Fall 1, unversehrt geblieben. Während das Allgemeinbefinden des Patienten sich erheblich besserte, der Eiweissgehalt aus dem Urin schwand, die Temperatur sank, blieb die Insuffizienz des Pankreas, wenn auch in sehr viel mässigerer Form, bestehen. Besonders bemerkenswert war, dass sich bei diesem Patienten eine Leberschwellung entwickelt hatte und bestehen blieb, ein Vorgang, auf den noch weiter unten zurückzukommen sein wird.

Schliesslich sei noch über einen 3. Fall berichtet, bei dem es nur zu sehr leichten, aber immerhin doch deutlichen Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse kam.

18. 9. Pionier M. S. wird wegen Verdachts auf Weil'sche Krankheit aufgenommen. Pat. ist hereditär nicht belastet und früher niemals ernsthaft krank gewesen. Er ist jetzt vor 3 Tagen unter Schüttelfrost erkrankt. Pat. klagt über starke Wadenschmerzen, Rückenschmerzen und grosse Hinfälligkeit. Es besteht ein ziemlich starker Ikterus, die Lebergegend ist bei Druck schmerzhaft, die Milz ist nicht geschwollen. Lunge und Herz o. B. Temp. 39,3°. Im Urin Eiweiss, kein Zucker.

20. 9. Der Ikterus ist sehr viel stärker geworden, der allgemeine Zustand des Pat. hat sich verschlechtert, es besteht ein mässiger Durchfall.

22. 9. Pat. klagt seit heute Morgen über ausserordentlich heftige, ziehende und bohrende Schmerzen im Leib. Heisse Leibumschläge.

23. 9. Die Schmerzen haben nur wenig nachgelassen, lassen sich aber heute ziemlich genau in der linken Oberbauchgegend lokalisieren. Gallenblase und Leber ist viel weniger schmerzhaft.

25. 9. Unter Morphium und heissen Umschlägen sind die Schmerzen allmählich zurückgegangen. Es werden täglich 2—3 breiige Stühle abgesetzt.

27. 9. Die Stühle zeigen mikroskopisch vermehrte Muskelfasern ohne Querstreifung und ohne scharfe Ecken, wenig Stärkereste, vereinzelte Fettsäurenadeln, kein Neutralfett mit der Saathoff'schen Probe.

28. 9. Schmidt'sche Kernprobe ergibt, dass ziemlich viel Kerne unverdaut geblieben sind.

29. 9. bis 2. 10. Weitere Funktionsprüfung. Reaktion des Stuhls neutral, nur ganz geringe Gärung. Nach wie vor kein Neutralfett, keine freie Stärke, nur wenig Fettsäurenadeln. Duodenalsaft nach Oelfrühstück: Trypsin und Steapsin. Einhorn'sche Agarröhrchen ergeben: Trypsin 3 mm, Steapsin 2 mm. In den Fäzes, Diastase nach Wohlgemuth, bei gemischter Kost: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 85 Einheiten in 1 ccm, im Urin: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 190 Einheiten in 1 ccm, in 2000 ccm also 380000 Einheiten. 0,5 ccm des 10 proz. Stuhlextraktes verdauen 2 ccm Kaseinlösung in 48 Stunden. Urin frei von Zucker. Nach 100 g Traubenzucker innerhalb der ersten 6 Stunden 0,5 pCt. Zucker. Blutzuckergehalt vor der Zuckereinnahme 0,1 pCt. Die Magenausheberung ergibt eine Gesamtazidität von 52, freie Salzsäure 20, gute motorische Verhältnisse.

5. 10. Das Allgemeinbefinden des Pat. hat sich gebessert, die Temperatur fällt.

8. 10. Weitere Besserung, kein Eiweiss im Urin. Die Schmerzen in der Oberbauchgegend sind nur noch sehr gering und nur noch zeitweise vorhanden.

10. 10. bis 14. 10. Die erneute Funktionsprüfung ergibt folgendes: Reaktion des Stuhls neutral, nur geringe Gärung. Makroskopisch grobe Muskelfasern und Bindegewebe. Mikroskopisch zahlreiche Muskelfasern ohne Querstreifung, keine freie Stärke, wenig Fettsäurenadeln, kein Neutralfett nachzuweisen. Im Duodenalinhalt reichlich Trypsin und Steapsin. Diastasewert in den Fäzes (nach Wohlgemuth): D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 90 Einheiten in 1 ccm, im Urin: D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 18 Einheiten in 1 ccm. Im Schmidt'schen Säckchen viel unverdaute Kerne. Im Urin kein Zucker; auch nach 100 g Traubenzucker negativ.

18. 10. Weitere Besserung im Allgemeinbefinden. Verdauung geregelt.

20. 10. Schmidt'sche Säckchenprobe. Wenig unverdaute Kerne.

24. 10. Im Stuhl keine Fettsäurenadeln, keine freie Stärke, auch sonst nichts Krankhaftes. Erneute Kernprobe ergibt, dass so gut wie gar keine unverdaute Kerne vorhanden sind.

28. 10. Pat. ist ganz beschwerdefrei und hat sich sehr erholt. Er wird zur weiteren Genesung einem Genesungsheim überwiesen. Gewicht 95 Pfund bei 162 cm Körpergrösse.

Bei diesem Patienten war also auch unter charakteristischen Schmerzen eine Mitbeteiligung des Pankreas entstanden. Die Funktionsprüfung ergab nur leichte Abweichungen. Es fand sich vor allem kein Neutralfett; auch die Diastase- und die Trypsinproduktion war nicht allzu sehr gestört. Dass trotzdem tiefgreifende Veränderungen im Pankreas, wenn auch nur vorübergehend, vorhanden gewesen sein müssen, beweist der Ausfall der Schmidt'schen Kernprobe, deren grosse diagnostische Bedeutung auch durch diesen Fall illustriert wird. Dass die Erkrankung des Pankreas auch die Inseln ergriffen hatte, zeigt die alimentäre Glykosurie, die in der Zeit vom 29. 9. bis 2. 10. bestanden hat.

Auch diese Funktionsstörungen gingen glatt zurück und als Patient entlassen wurde, zeigte die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse keinerlei krankhafte Abweichungen mehr. Auffallend war nur, dass auch dieser Patient sich so ausserordentlich schwer erholen konnte, vor allem trotz reichlicher Ernährung keine Gewichtszunahme erzielen konnte.



Welcher Art die Veränderungen des Pankreas sind, liess sich in 2 weiteren Fällen durch die Autopsie feststellen. Der eine dieser Fälle war dadurch besonders interessant, dass die Pankreaserkrankung, wie in den beiden eben beschriebenen Fällen, bereits während des Lebens diagnostiziert werden konnte. Die Krankengeschichte dieses Falles war kurz folgende:

6. 8. Landsturmmann H. J. wird wegen Gelbsucht eingeliefert. In der Familie kein Diabetes. Pat. gibt an, niemals gallen- oder leberleidend gewesen zu sein. Er hat 1914 Typhus gehabt, ist sonst nie ernstlich krank gewesen. Seit mehreren Tagen bestehen Durchfälle, seit 2 Tagen starke gelbe Färbung der Haut. Pat. klagt über starke Schmerzen in den Waden, im Rücken, im Kopf, starken Brechreiz und Schwindel. Es besteht mässig starker Ikterus. Mehrfach kleine Hautblutungen. Leib diffus schmerzhaft, besonders bei tiefer Palpation. Leber nicht vergrössert, aber schmerzhaft. Milz nicht vergrössert. Ueber der Lunge diffuses Rasseln. Herz o. B. Puls 90, regelmässig, ziemlich kräftig. Im Urin Eiweiss, Zylinder, rote Blutkörperchen. In den nächsten Tagen entstehen ausgedehnte Hautblutungen; die Herztätigkeit wird schlecht; Pat. macht einen sehr kranken Eindruck. Unter Stimulation erholt sich Pat. wieder etwas.

12. 8. Pat. klagt heut über Schmerzen im Leib, die aber nicht sehr erheblich sind; die Stühle sind breiig, aber nicht eigentlich acholisch. Temp. 37,4°.

14. 8. Heute sehr heftige kolikartige Anfälle in der linken Oberbauchseite. Temp. 39,2°.

15. 8. Deutliche Fettstühle mit viel Neutralfett und freier Stärke. Starke Gärung.

16. 8. Schmidt'sche Kernprobe stark positiv.

18. 8. Nach Oelfrühstück Ausheberung des Magens, 1 ccm des 10proz. Extraktes verdauen in 4×24 Stunden nur Spuren Kasein. Diastase (nach Wohlgemuth) in den Fäzes: $D \frac{38^0}{24\,h} = 60$ Einheiten in 1 ccm, im Urin: $D \frac{38^0}{24\,h} = 290$ Einheiten in 1 ccm. In 1000 ccm 290000 Einheiten. Im Urin Zucker + (3 pCt.). Im Urin viel Eiweiss,

27. 8. Weitere Verschlechterung des Befindens.

28. 8. Unter zunehmender Herzschwäche Exitus.

Die Autopsie ergibt den charakteristischen Befund: multiple Blutungen, schwere Entzündung der Nieren, eigenartige Erkrankung des Skelettmuskels, weitgehenden Zerfall in den Leberzellen, ein Bild, wie es bebesonders von Beitzke, Herxheimer[1]), Pick[2]) beschrieben ist.

Im Pankreas liess sich folgender Befund erheben: Gewicht 180 g, Länge 21 cm, 2,3 : 1,5. Es ist vollkommen von Blutungen durchsetzt. Der Ausführungsgang ist gleichfalls blutig durchtränkt. Auch im Duodenum um die Mündungsstelle herum zahlreiche Blutungen. Auch rings um das Pankreas blutig seröse Durchtränkung des Gewebes. Im Durchschnitt sieht man, wie ganze Partien des Pankreas von Blutungen ausgefüllt sind. Mikroskopisch ergibt sich starker Zerfall der Drüsenzellen. Wo die Drüsen erhalten sind, fallen sie durch ihre Kleinheit auf. Der grösste Teil der Drüsen ist aber in eine vollkommene Zerfallsmasse umgewandelt, die von zahlreichen Blutungen durchsetzt ist; auch die Ausführungsgänge sind mit blutigem Inhalt erfüllt. Mikroskopisch bietet sich kein besonders charakteristisches Bild. Die Zellen sind, soweit sie

1) Herxheimer, Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 19.

2) Pick, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19/20.

noch erhalten sind, trübe geschwollen, zum Teil fettig degeneriert. Das interazinöse Bindegewebe ist nur wenig gewuchert. Spirochäten konnten mit den üblichen Methoden nicht nachgewiesen werden.

Derselbe anatomische Befund, also weitgehender Zerfall des Drüsenparenchyms mit ausgedehnten Blutungen, fand sich noch bei einem andern Fall, bei dem auch in vivo ausserordentlich starke Leibschmerzen bestanden hatten. Eine Funktionsprüfung war bei diesem Fall nicht möglich gewesen.

Diese Befunde berechtigen also zu der Annahme, dass in einer Anzahl von Fällen das Pankreas in schwerer Weise von dem Virus des Icterus infectiosus betroffen wird.

Ueber die Beteiligung der Bauchspeicheldrüse beim infektiösen Ikterus finde ich in der Literatur so sut wie gar nichts. Nur Beitzke (l. c.) macht die Angabe, dass in seinen Fällen das Pankreas stets auffallend schlaff war und die Zellen auffallend klein, sonst aber unverändert waren.

Die Erkrankung des Pankreas fügt sich also durchaus in den Rahmen der Veränderungen der anderen Organerkrankungen ein, wie sie neuerdings im wesentlichen von Beitzke, Herxheimer und Pick geschildert worden sind. Auch im Pankreas kommt es zu starken Blutungen, und wie in der Leber zu einem ausgedehnten Zerfall. Die Krankengeschichte des Falles 2 zeigt, dass die Beteiligung des Pankreas regionär bleiben kann und dass die Inseln intakt bleiben können, die ja überhaupt gegenüber Infektionen wiederstandsfähiger als das Parenchym zu sein scheinen (Golubicenko, Tixier und Troisier). Ob es primär zur Entzündung und dann zur Blutung, oder erst zur Blutung und dann zur Entzündung gekommen ist, wird sich in diesen Fällen ebensowenig entscheiden lassen, wie in allen anderen Fällen hämorrhagischer Pankreatitis; ist doch die Frage, was von beiden bei der hämorrhagischen Pankreatitis das Primäre ist, bisher noch recht strittig.

Wie die Krankengeschichte des ersten Falles zeigt, können die zunächst sehr schwer erscheinenden Veränderungen des Pankreas wieder völlig zur Norm zurückgehen. Im Falle 2 ist es dagegen trotz der anfänglich leichten Erkrankung zu einer chronischen Pankreatitis gekommen.

Fall 3 verlief überhaupt sehr viel milder, es kam nur zu leichten und vorübergehenden Funktionsstörungen der Drüse.

Auffallend war indessen auch bei diesem Falle, trotz der relativ leichten Schädigung der Bauchspeicheldrüse, dass bei dem Pat. trotz reichlicher Ernährung keine Gewichtszunahme erzielt werden konnte, eine Beobachtung, die ich auch bei anderen Pankreasschädigungen, wie an anderer Stelle mitgeteilt werden wird, mehrfach beobachtet habe. Es dauert offenbar, ohne dass sich gröbere funktionelle Störungen nachweisen lassen, doch noch geraume Zeit, bis ein geschädigtes Pankreas seine volle Leistungsfähigkeit wieder bekommen hat, und vor allem scheint, was wohl das Entscheidende dabei sein dürfte, der durch Pankreaserkrankung unterernährte Organismus nicht ohne weiteres seine alte Konstitution wiederzufinden.



In Fall 2 war, wie bereits erwähnt, eine Leberschwellung entstanden und bestehen geblieben, wie man sie nach der Weil'schen Krankheit im allgemeinen nicht zu sehen pflegt. Ob es sich dabei um eine wirkliche Zirrhose handelt, ist zweifelhaft, immerhin aber wohl möglich. Beitzke hält es für möglich, dass eine überstandene Weil'sche Krankheit den Grund zu einer Leberzirrhose legen kann. Pick bestreitet indessen diese Möglichkeit in dieser Form. Dageden gibt er zu, dass es nicht undenkbar ist, dass zwischen der, wenn auch diffusen, aber histologisch milden Schädigung der Leberzellen in gewöhnlichen Fällen und der schweren zum Untergang führenden in gewissen selteneren Fällen gewisse Zwischenstadien liegen, die in Form einer Zirrhose zur Ausheilung gelangen. Jedenfalls dürfte man wohl annehmen, dass die Erkrankung des Pankreas die Entwicklung einer Leberzirrhose zu begünstigen geeignet war. Wir wissen ja doch besonders durch die Untersuchung von Pirone[1]) Poggenpuhl[2]) u. a., dass dabei Veränderungen des Pankreas denen der Leber vorausgehen können.

Eine Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse bei der Weil'schen Krankheit bestand wohl ausser diesen von mir ausführlich beschriebenen Fällen noch in mehreren anderen: wenigstens klagten, wie bereits erwähnt, eine ganze Anzahl von Kranken über charakteristische abdominale Schmerzen. Nach meiner Schätzung (genaue Zahlen vermag ich darüber nicht anzugeben) traten derartige Schmerzen in etwa 7—8 pCt. auf. Ob es indessen in allen diesen Fällen zu ausgedehnteren organischen Erkrankungen des Pankreas gekommen ist, ist zweifelhaft, denn in einem Falle wenigstens, bei dem der Pat. über ganz besonders heftige Schmerzen klagte, ergab die genaue mikroskopische und makroskopische Stuhluntersuchung und die funktionelle Untersuchung des Pankreas nichts Krankhaftes.

Auch in 2 Fällen von schwerer Allgemeinerkrankung, bei denen aber keine Schmerzen bestanden hatten, wurden genauere Untersuchungen durchgeführt, ohne dass irgend ein pathologischer Befund in den Fäzes oder in der Pankreasfunktion festgestellt werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich über diese Fälle folgendes sagen:

Im Anschluss an verschiedene Krankheiten, teils Darmaffektionen, teils Allgemeininfektionen, entstand unter charakteristischen Schmerzen und Fieber eine Pankreaserkrankung mit erheblichen Funktionsstörungen.

Die Schmerzen, die in keinem Falle fehlten, waren stets von jener enormen Heftigkeit, die schon von Claessen[3]), dann auch von A. Schmidt, Eichhorst[4]), Bornhaupt[5]), Lazarus u. a. beschrieben wird. Sie haben einen ganz besonderen Charakter, denn ein Patient, der früher Gallensteinkoliken gehabt hatte, gab ausdrücklich an, dass

1) Pirone, Wiener med. Wochenschr. 1903.
2) Poggenpuhl, Virch. Arch. Bd. 196. 1—3.
3) Claessen, Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüsen. 1842.
4) Eichhorst, Internationale Beiträge (Festschr. f. E. v. Leyden). 1902. 3.
5) Bornhaupt, Arch. f. klin. Chir. 1907. 2.



die Schmerzen ganz „anders" und viel heftiger gewesen wären, als bei den früheren Gallensteinkoliken. Eine ganz ähnliche Angabe macht neuerdings Mehlis[1]).

Die Lokalisation der Schmerzen war, nachdem zuerst ein unbestimmtes diffuses Ziehen im ganzen Leib angegeben wird, immer die gleiche. Das Maximum war im linken Epigastrium bis zur Mittellinie. Aber die Ausstrahlungen waren recht verschieden: in einigen Fällen nach dem Kreuz, wie das auch von Dörffler[2]) angegeben wird, in anderen nach den Armen, in anderen wieder nach dem ganzen Becken, was auch von Noetzel[3]) beschrieben wird. Schliesslich in mehreren Fällen nach den Beinen. Wie Dreesmann (l. c.) wohl zutreffend sagt, hängt das wechselnde Bild dieser Schmerzausstrahlungen nicht mit der ungleichen Ausbreitung der Erkrankung in der Drüse zusammen, sondern wird auch durch die verschiedenartige Mitbeteiligung des Peritoneums, den Druck auf den Plexus solaris, wohl auch durch die bisweilen begleitende Cholelithiasis bedingt [Barth[4]), Arnsperger (l. c.), A. Schmidt].

Trotz dieser gleichmässigen Lokalisation liessen sich in keinem Falle bestimmte Druckpunkte feststellen. Weder der von Mayo-Robson[5]), noch der von Ochsner[6]) oder Desjardin angegebene Punkt konnte mit Sicherheit festgestellt werden. Uebrigens wird auch der Desjardin'sche Punkt von François Anéans und Duval[7]) abgelehnt. Auch die Umgrenzung des Schmerzes durch die von Chauffard und Rivet angegebene „Zone pancréatico-cholédocienne" kann ich keineswegs zugeben. Gessner[8]) gibt an, dass sich der Schmerz einige Stunden nach der Nahrungsaufnahme steigert und in der Seitenlage abnimmt. Beide Symptome konnte ich hier und da bestätigt finden, in anderen Fällen liess sich weder das eine, noch das andere finden. Martini[9]) hat ausserdem die Beobachtung gemacht, dass der Schmerz bei der Aufblähung des Magens geringer wird, was ich in meinen Fällen nicht bestätigt fand.

Wie bei den schweren so vielfach in der Literatur beschriebenen Fällen waren die Schmerzen in einigen Fällen anhaltend, in anderen kolikartig. Ob ein Krampf und Drucksteigerung im Ausführungssystem mit diesen schweren Paroxysmen zusammenhängt, ist, wie A. Schmidt betont, bei dem Fehlen eines entsprechenden Muskelapparates nicht zu entscheiden. Uebrigens ist es ja überhaupt zweifelhaft, ob in allen Fällen die Schmerzen wirklich im Pankreas lokalisiert sind und ob es sich nicht um Nachbarsymptome handelt.

---

1) Mehlis, Münch. med. Wochenschr. 1915. 13.
2) Dörffler, Münch. med, Wochenschr. 1900. 8.
3) Noetzel, Bruns' Beiträge. 57.
4) Barth, Arch. f. klin. Chir. 1904.
5) Mayo-Robson, Med. Klinik. 1905. 35.
6) Ochsner, Surg. and obst. 1908.
7) S. die Literatur bei Arnstein, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. 1912. 15.
8) Gessner, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1900. 54.
9) Martini, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1907. 87.



Aber so charakteristisch diese Schmerzen auch sein können, und in der Mehrzahl der von mir beobachteten Fälle waren, eine entscheidende Bedeutung kann ihnen doch nicht zugesprochen werden, da bei den wechselseitigen Beziehungen zwischen den Affektionen des Pankreas und des Gallensystems die Entscheidung der Frage, ob die Schmerzen von der Gallenblase oder vom Pankreas ausgehen, häufig unmöglich ist [Kuttner[1]) Körte (l. c.)]. Differentialdiagnostisch kommen auch heftige anfallsweise auftretende Darmschmerzen auf arteriosklerotischer Basis in Betracht, wie es von Brugsch und in der Diskussion zu dem Vortrag von Felix Hirschfeld von Senator und Mosse hervorgehoben worden ist[2]).

Ein Tumor, oder wenigstens eine deutliche Resistenz war in keinem Falle nachzuweisen, wie ja überhaupt manche Autoren auch bei den schweren Formen der akuten Pankreatitis einen deutlichen Palpationsbefund verneinen [Chabrol[3]), Albu (l. c.)]. Auch bei völlig entleertem Magen war es nicht möglich, mit Sicherheit ein vergrössertes Pankreas zu palpieren. In einigen Fällen fühlte man allerdings an der charakteristischen Stelle eine deutliche Resistenz, aber die Entscheidung, ob es sich um das normale Pankreas oder einen Tumor handelte, war, was auch Schmieden[4]) für seine operativen Fälle angibt, doch nicht sicher.

Erbrechen, das bei der schweren akuten Pankreatitis so häufig ist, wurde nur ganz vereinzelt beobachtet; es wurde nur Schleim und Mageninhalt, niemals Blut oder Galle erbrochen. Singultus trat nur zweimal auf.

Sehr charakteristisch war das Verhalten der Temperatur und des Pulses. Während bei der schweren Form der akuten Pankreaserkrankung, besonders bei der Nekrose, häufig sofort ein schwerer Kollaps einsetzt und die Temperatur subnormal ist, stieg bei allen Fällen mit Beginn der Erkrankung die Temperatur.

Bei der gewöhnlichen schweren Form der akuten Pankreatitis entstehen ja überhaupt fast stets Symptomenkomplexe, die viel Aehnlichkeit mit einem akuten Ileus oder einer Perforationsperitonitis haben können.

Das alles war bei diesen milder verlaufenden Erkrankungen nicht der Fall. Auch eine „défense musculaire" über dem Krankheitsherd bestand nicht, was übrigens auch bei den schweren Pankreatitiden differentialdiagnostisch gegenüber der Perforationsperitonitis von Albu vermerkt wird. Die für die schweren Pankreatitiden scheinbar so charakteristische tiefe Zyanose des Gesichtes war vielleicht hier und da angedeutet, aber niemals ausgesprochen.

1) Küttner, Abdominale Schmerzanfälle. Samml. zwangloser Abhandl. usw. Halle 1908.

2) Diskussion zu dem Vortrage von Hirschfeld in der Berl. med. Gesellschaft. 1905.

3) Chabrol, Gaz. des hôp. 1907.

4) Schmieden, Münch. med. Wochenschr. 1906.



Das Entscheidende für die Diagnose waren in allen Fällen die Funktionsstörungen. Mannigfaltig im Einzelnen konnten sie in ihrer Gesamtheit doch niemals in einem anderen Sinne gedeutet werden. Besonders bemerkenswert war dabei, dass in einem Teil der Fälle nur partielle Resorptionsstörungen nachgewiesen wurden, wie das auch von A. Schmidt, H. Salomon und Albu beobachtet worden ist.

Interessant war, dass in einigen Fällen trotz starker Schädigung der Fettresorption kein Neutralfett in den Fäzes nachgewiesen werden konnte. Das ist deswegen von Wichtigkeit, weil vielfach in dem Nachweis von Neutralfett ein entscheidendes diagnostisches Symptom gesehen worden ist. Indessen haben mich doch mehrfache Erfahrungen davon überzeugt, dass der Umstand, ob grössere oder geringere Mengen des Fettes als Neutralfett ausgeschieden werden, keine diagnostische Bedeutung hat. Auch Albu, Keuthe, Brugsch, Gross u. a. sind derselben Meinung.

Auch Heiberg sagt darüber folgendes:

„Dass das Neutralfett bei den reinen „Butterstühlen" (v. Noorden) sich im Uebergewicht befindet, bedarf ja weder eines chemischen Nachweises noch auch einer genaueren Erklärung, da diese ja augenscheinlich den Darmkanal ziemlich unbeeinflusst passieren. In den Grenzfällen aber, wo man diagnostische Hilfe dadurch erhalten zu können hofft, ist es ja nicht einmal der Umstand des häufigen Fehlens des Symptoms allein, der es praktisch unbrauchbar und entbehrlich macht; und gerade wenn es zusammen mit im übrigen wenig ausgesprochenen Symptomen von Pankreasinsuffizienz vorkäme, wäre es ja wertvoll; eben dieses Vorkommen aber als ein frühes Symptom ist es, das nichts weniger als befriedigend klargestellt oder auch nur auf eine solche Weise wahrscheinlich gemacht worden ist, dass man sich darauf verlassen kann."

Trotz dieser Regellosigkeit scheint doch wenigstens in meinen Fällen eine gewisse Gesetzmässigkeit zu bestehen. Denn überall, wo auch zugleich der Gallenabfluss behindert war, war auch die Fettresorption besonders geschädigt, während die Eiweissresorption relativ erhalten war. Umgekehrt war in den Fällen mit schwerer Schädigung der Magenfunktion die Fettresorption viel weniger als die Fleischresorption verschlechtert. Diese Beobachtungen bestätigen also vollkommen die Ausführungen von Ad. Schmidt (Deutsche med. Wochenschrift, 1914, 24), der den entschiedenen Charakter der Verdauungsstörung in beiden Fällen daraus erklärt, dass die auslösende Krankheit in dem einen Falle bereits das wichtigste Stimulans der Trypsinausscheidung, die HCl des Magens, ausschaltet, in dem anderen Falle (Erkrankung der Gallenwege) der Aktivator der Pankreaslipase, die Galle, geschädigt ist. Ad. Schmidt leitet daraus die Regel ab, dass bei leichten Erkrankungen der Drüse — seine Beobachtungen beziehen sich nur auf funktionelle Erkrankungen — der Charakter der pankreatischen Sekretionsstörung der auslösenden Störung gleichsinnig gerichtet ist. Diese Regel gilt auch für die von mir beobachteten leichten organischen Erkrankungen der Drüse, wenn auch, wie in weiteren



Mitteilungen gezeigt werden wird, bei funktionellen Erkrankungen die Gesetzmässigkeit doch noch viel ausgeprägter ist. Andererseits kann man aber wohl aus nur partiellen Resorptionsstörungen keinerlei Folgerungen auf die anatomische Grundlage der Erkrankung oder gar auf die Prognose ziehen.

Die Kernprobe war in den meisten Fällen mehr oder weniger stark positiv. Nach den Mitteilungen von Schmidt[1]) ist nun die Kernprobe bei organischen Erkrankungen des Pankreas dann positiv, wenn das Drüsengewebe völlig zu Grunde gegangen ist oder so schwer betroffen ist, dass es seine sekretorische Funktion völlig eingebüsst hat. Bei unvollständiger Erkrankung ist die Kernprobe meist negativ. Man wird also annehmen müssen, dass in den Fällen, in denen die Kerne gut erhalten waren, besonders schwere, tiefgreifende Veränderungen im Pankreas bestanden haben. Dass das tatsächlich der Fall ist, geht daraus hervor, dass in all diesen Fällen auch die Funktionsprüfung ganz besonders schlechte Verhältnisse ergab. In den wenigen Fällen, in denen die Kernprobe negativ oder fast negativ war, war auch im allgemeinen die Funktionsstörung weniger gestört. Dass indessen hier nicht immer parallele Beziehungen bestehen, ist bereits erwähnt worden.

Wenn auch die fermentative Kraft des Bauchspeichels in gewissem Maasse durch die HCl aktiviert wird, so bestehen doch, wie die Mehrzahl der Krankengeschichten zeigen, keine sicheren Beziehungen zwischen den Sekretionsverhältnissen des Magens und denen des Pankreas. Pawlow und seine Schüler nahmen ja allgemein an, dass bei fehlender HCl im Magen die Funktion des Pankreas leidet, eine Anschauung, die auch in manchen Lehrbüchern der Magenkrankheiten wiedergegeben ist. Dagegen konnten in neuerer Zeit v. Noorden, Ehrmann, Lederer u. a. zeigen, dass bei Achylie und Anazidität des Magens die Funktion des Pankreas nicht geschädigt, ja sogar vielleicht besser ist. Ehrmann und Lederer kommen daher zu der Ansicht, dass die Salzsäure nicht der spezifische Erreger des Pankreas ist. Sie konnten auch den Beweis bringen, dass im Oelfrühstück trotz Anazidität und Achylie Trypsin meist nachweisbar ist, dass dagegen bei Hyperazidität der Nachweis nicht gelingt. Nach der Ansicht von Ehrmann und Lederer ist die Ursache für den fehlenden oder geringen Trypsingehalt bei Hypersekretion nicht nur in der Zerstörung durch die Säure, sondern auch in der Wirkung auf die Fermentsekretion zu suchen[2]). Aus all diesen Erwägungen halten sie übrigens die retrograde Gewinnung des Darmsaftes aus dem Magen für die quantitative Beurteilung der Pankreasfunktion nicht geeignet. Auch von anderer Seite ist behauptet worden, dass der Magenbefund bei der akuten Pankreatitis meist normal ist [Sauvé][3]).

Die Magensekretion wird wohl in der Mehrzahl der Fälle von der Grundkrankheit abhängig sein. Daher bestand auch bei allen Fällen im Verlauf von fieberhaften Infektionskrankheiten Subazidität. Ein

1) A. Schmidt, Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104.
2) Ehrmann-Lederer, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
3) Sauvé, Rev. de Chir. T. I. 1908.

kausaler Zusammenhang zwischen der Magensubazidität und der Pankreaserkrankung dürfte, wie auch meine Beobachtungen zeigen, nicht bestehen.

Die innere Sekretion war — was sehr bemerkenswert ist — in der Mehrzahl der Fälle nicht gestört; es kam nicht einmal zu einer alimentären Glykosurie; nur in einigen Fällen bestand eine mässige Zuckerausscheidung nach 100 g Dextrose. Immerhin sind diese Fälle, besonders diejenigen, bei denen die alimentäre Glykosurie auch nach dem Abklingen der äusseren Sekretionsstörungen bestehen blieb, von grosser Bedeutung. Nicht ausgeschlossen ist es überhaupt, dass sich auch in den anderen Fällen noch später eine Glykosurie entwickelt hat, wenigstens hat sich bei den Fällen von Hirschfeld, die allerdings diabetisch belastet waren, die Glykosurie noch nach Wochen eingestellt.

Wie ich bereits an anderer Stelle mitgeteilt habe, habe ich im ganzen 14 Fälle von Diabetes im Felde gesehen[1]). Wie ich ausgeführt habe, war in keinem Falle ein zwingender Zusammenhang zwischen Glykosurie und psychischen Traumen nachweisbar, ja in der Mehrzahl der Fälle auch nicht wahrscheinlich. Wohl aber bestanden mehrfach belastende hereditäre Beziehungen, und in einer ganzen Anzahl von Fällen waren infektiöse Erkrankungen aller Art, vor allem influenzartige Erscheinungen vorangegangen. Allerdings ist natürlich auch in diesen Fällen nicht auszuschliessen gewesen, dass die Glykosurie bereits vorher bestanden hat. In allen Fällen war die Zuckerausscheidung nicht hoch und verschwand fast stets nach wenigen Tagen unter geeigneter Diät, die sich — dank den äusseren Verhältnissen — wenigstens einigermassen durchführen liess. Nur in einem Falle blieb die Zuckerausscheidung trotz aller Diät bestehen.

Bei all diesen Diabetikern waren Störungen in der äusseren Sekretion des Pankreas nicht nachweisbar. Es bestand in keinem Falle eine Steatorrhoe oder Kreatorrhoe. Sehr auffallend war, dass diese Diabetiker in zwei Gruppen zerfielen. Aeltere Leute mit beginnender oder schon ausgesprochener Sklerose und junge Soldaten mit thyreotoxischen Symptomen. In weiteren Mitteilungen wird gezeigt werden, dass der Thyreoidismus auch in ganz besonderer Weise zu funktionellen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zu disponieren scheint.

Uebrigens ist überhaupt, wie ich bereits an anderer Stelle (l. c.) mitgeteilt habe, bei nicht wenigen ganz gesunden Feldsoldaten die Toleranzgrenze für Kohlehydrate auffallend herabgesetzt. Deutliche Glykosurien nach 150 g Traubenzucker sind gar nicht selten, ja selbst nach 100 g hier und da nachweisbar. Von 230 Soldaten, die wegen verschiedener Erkrankungen, bei denen eine Stoffwechselstörung nicht angenommen werden kann (Beinschäden, Bronchitis, Neurasthenie, Herzleiden, Zahnkrankheiten) oder wegen leichter Verwundungen in Lazarettbehandlung standen, wurden neun Mann mit Glykosurie nach 150 g, drei Mann mit Glykosurie nach 100 g ermittelt. Ein Diabetes bestand bei keinem,

1) Diskussionsbemerkungen zu dem Vortrage von v. Noorden auf der kriegsärztlichen Tagung in Cöln 1916. Bonn 1916.



bei keinem war eine Nierenaffektion nachweisbar. Der Blutzucker schwankte zwischen 0,04 und 0,08 pCt. Ob jede Glykosurie auf eine organische Erkrankung des Pankreas zu beziehen ist, oder als ein unabhängig von der Affektion der Bauchspeicheldrüse bestehendes neuropathisches Symptom aufzufassen ist, wird nach wie vor schwer zu entscheiden sein.

Eine besondere Besprechung bedarf noch das Verhalten der Leber.

In einer Anzahl von Fällen war die Leber während der Pankreaserkrankung vergrössert, vereinzelt blieb sie es auch noch nach Ablauf der Pankreasaffektion. Auch F. Hirschfeld hat Aehnliches beobachtet.

Veränderungen der Leber bei Infektionskrankheiten sind ja vielfach beschrieben worden, so von Schmorl[1]), Bingel[2]) u. a. Meist kommt es zu mehr oder weniger starken Infiltrationen des periportalen Gewebes und des benachbarten Parenchyms. Die Veränderungen gehen teils wieder völlig zurück, teils aber auch in Zirrhose über.

Auch im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen wurden sehr verschiedene Affektionen der Leber beschrieben.

So sind einfache Gallenstauungen in den Leberzellengängen beobachet worden (Dreesmann), aber auch schwere Veränderungen, besonders fettige Degeneration (Necker, Wiesel, Rautenberg, Payr, Martina, Rudolph, Fischler) und herdförmige Nekrosen (Necker, Rautenberg) beschrieben worden, die auf Embolien von Pankreaszellen zurückgeführt werden.

Besonders sind aber Leberzirrhosen bei Pankreatitis beobachtet worden.

Ob das Pankreas bei der Leberzirrhose häufig erkrankt, wird allerdings sehr verschieden beurteilt. Während Steinhaus, Lando und Poggenpohl, D. Amato u. a. immer chronische Entzündungen meist intralobulär fanden, haben Naunyn und Heiberg in der Mehrzahl der Fälle völlig normale Bauchspeicheldrüsen angetroffen. Noch viel strittiger ist die Frage, ob und wie häufig es zu spezifischen Veränderungen der Inseln bei Leberzirrhose kommt. Bemerkenswert ist übrigens, dass Herxheimer die Aehnlichkeit der Bilder von Pankreas- und Leberzirrhose besonders hervorhebt.

Leider liess sich auch in den von mir beobachteten Fällen eine Entscheidung über die Art der Leberveränderung nicht fällen.

Wie bereits erwähnt, ist auch von Tirone, Poggenpohl, Klippel und Lefas u.a. gezeigt worden, dass bisweilen Veränderungen am Pankreas denen der Leber bei der Entwicklung einer Zirrhose vorausgehen können.

Dass es sich auch bei den Leberveränderungen im Anschluss an die Weil'sche Krankheit möglicherweise um den Beginn einer Zirrhose handeln könnte, ist bereits besprochen worden.

Die anatomischen Veränderungen, die diesen akuten Erkrankungen des Pankreas zugrunde gelegen haben, sind nur bei den zur Obduktion gekommenen Fällen von Weil'scher Krankheit sichergestellt. Ob es sich

1) Schmorl, Verhandl. d. Deutschen pathol. Ges. 1904.

2) Bingel, Jahrb. f. Kinderheilk. 1902. Bd. 65.



in den anderen Fällen überhaupt um wirkliche Entzündungsvorgänge handelte oder ob nicht nur Katarrhe des Duktus bestanden, ist wenigstens bei einem Teil der Kranken zweifelhaft. Immerhin muss man aber wohl auch für die akut entzündlichen Vorgänge im Pankreas graduelle Unterschiede voraussetzen und annehmen, dass neben den schweren Formen der akuten Pankreatitis, bei denen die Operation unbedingt indiziert ist, auch leichtere Fälle vorkommen, die ohne operativen Eingriff völlig heilen. Dass es sich nur um funktionelle Störungen gehandelt hat, ist nicht unwahrscheinlich. Dagegen spricht der charakteristische Schmerz, das Fieber und die kurze Dauer der Affektion.

Der Ausgang der Erkrankung scheint in der Mehrzahl der Fälle durchaus die Heilung zu sein. So schwer auch die Symptome anfangs waren und so tiefgreifend auch die Veränderungen in der Drüse gewesen sein müssen — fast stets kam es schliesslich doch zur Restitution. Nur in einer kleineren Zahl von Fällen kam es zu einem Uebergang in eine chronische Pankreatitis. Wie weit sich aus ihnen ein echter Diabetes entwickelt hat, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls sind diese Fälle mit dem Ausgang in chronische Pankreatitis, besonders die mit alimentärer Glykosurie, ein wichtiger Hinweis, dass doch wohl öfter, als man vielfach anzunehmen pflegt, Diabetes eine Infektionsfolge sein kann.

Ob derartige leichtere Pankreasaffektionen jetzt und besonders bei Feldsoldaten im Verlauf von Darmerkrankungen und allgemeinen Infektionen häufiger vorkommen als in Friedenszeiten, ist schwer zu entscheiden, weil diese leichten Erkrankungen bisher zu wenig der Gegenstand systematischer Untersuchung gewesen sind. Zweifellos ist unter der Diagnose „Magenkolik", „Gallenstein", „Krampf" manche akute Pankreasaffektion unerkannt geblieben. Ich halte es aber für wahrscheinlich, einmal weil die Bauchspeicheldrüse an sich, wie in einer weiteren Arbeit ausgeführt werden wird, während des Krieges zu einem Locus minoris resistentiae geworden ist und damit ihre Empfänglichkeit für Infektionen aller Art gesteigert ist, und weil zweitens der ganze Verdauungstraktus in sehr viel erhöhtem Masse Infekten aller Art ausgesetzt ist.

Zu diesen lokalen Schädigungen kommt es nicht zum mindesten durch ein offenbar durch den Krieg begünstigtes überaus heftiges Leiden, das habituelle Erbrechen. Dieses habituelle Erbrechen, das wohl in der Mehrzahl der Fälle, wie auch Adolf Schmidt[1]) annimmt, einen durchaus hysterischen Charakter hat, ist bei manchen Patienten ausserordentlich intensiv und schwer zu behandeln. Wenn auch die oben erwähnten Versuche von Stracker zeigen, dass bei experimentellen Injektionen selbst bei äusserstem Druck kein Darminhalt in den Ausführungsgang der Drüse gepresst werden kann, so liegen die Verhältnisse beim habituellen Erbrechen doch anders. Es lässt sich wohl vorstellen, dass unter dem häufig wiederholten mechanischen Insult der Helly'sche Sphinkter erlahmt und den Eintritt von Darminhalt in den Duktus ermöglicht. Auch Opie hat es, gestützt auf klinische Beob-

1) Verhandl. auf der Cölner ärztl. Kriegstagung, l. c.



achtungen, durchaus für möglich gehalten, dass das Erbrechen bei hartnäckigen Magen-Darmkatarrhen zu Pankreasentzündungen disponieren kann.

Zu alledem kommt aber noch eins. Wie ich in dieser Arbeit nachgewiesen habe, spielen bei der Entstehung der akuten Pankreatitis Allgemeininfektionen eine grosse Rolle. Die Herabsetzung der Bakterizidie des Pankreas wird nun zwar zum grossen Teil durch mechanische lokale Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse selbst begünstigt, wie meine experimentellen Versuche gezeigt haben, aber die Herabsetzung der Resistenz des gesamten Körpers gegen die Infektion ist wahrscheinlich doch ein Umstand, der die Minderung der lokalen Bakterizidie in weitem Masse unterstützt. Für den Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberkulose habe ich den Nachweis geführt, dass es gar nicht so sehr auf die Herabsetzung der lokalen Resistenz ankommt, sondern dass die Erschütterung der Kampfmittel des gesamten Organismus durch das Trauma das Entscheidende ist[1]). Ob dieser Zusammenhang auch bei den organischen Erkrankungen der funktionell geschädigten Bauchspeicheldrüse durch akute Infektionen besteht, lässt sich kaum entscheiden; es scheint aber doch sehr wahrscheinlich, dass die erhöhte Anfälligkeit des Pankreas ihre Ursache nicht nur in der lokal herabgesetzten Resistenz des Organs, sondern auch in der verminderten Widerstandsfähigkeit des gesamten Organismus hat.

1) Arthur Mayer, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1915.

(Der Redaktion eingereicht im Dezember 1917.)

XIII.

Ueber funktionelle Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse.

(Nach Beobachtungen im Felde.)

Von

Dr. **Arthur Mayer,**

dirig. Arzt der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin.

Es ist das bleibende Verdienst von Adolf Schmidt, zuerst auf die Bedeutung der funktionellen Störungen der Pankreassekretion hingewiesen und das Interesse für ihre Klinik erweckt zu haben[1]). Dass sie keine klinischen Seltenheiten sind, ist bei der Abhängigkeit der Drüsenfunktion von mannigfachen chemischen und nervösen Einflüssen ohne weiteres wahrscheinlich. Trotzdem sind viele Einzelheiten trotz mancher experimenteller Arbeiten praktisch noch wenig nutzbar gemacht. Wie häufig und eingehend wird die Funktionsprüfung des Magens vorgenommen, und wie wenig wird die funktionelle Diagnostik des Pankreas geübt! Durch diese etwas stiefmütterliche Behandlung kennen wir auch viel weniger, als wir es von der Funktion des Magens wissen, die Grenzen des Physiologischen und haben vielfach nur für die Beurteilung ganz grober Funktionsanomalien einen verwertbaren Masstab.

Und doch sind auch leichtere Störungen der Pankreasfunktion häufiger, als man vielfach annimmt. Nur werden sie seltener als die Sekretionsstörungen des Magens erkannt, weil das Organ unzugänglich ist, die Methoden komplizierter sind und weil, was auch A. Schmidt hervorhebt, mannigfache Ausgleichsvorrichtungen die Ausfallerscheinungen verdecken oder kompensieren. Dass trotz dieser Schwierigkeiten rein, oder doch vorwiegend, funktionelle Störungen festzustellen sind, haben die grundlegenden Arbeiten von A. Schmidt, Gross[2]) und Einhorn[3]) bewiesen.

Nun scheinen aber während der Dauer des Krieges funktionelle Pankreasstörungen überdies noch zugenommen zu haben und jetzt zu den ausgesprochenen Kriegskrankheiten zu gehören.

Systematische Pankreasuntersuchungen bei 32 Feldsoldaten, die mehr oder weniger dauernd in vorderster Linie gewesen waren, alle psychischen Traumen und körperliche Strapazen des Krieges lange Zeit ertragen hatten, zeigten in fünf Fällen, ohne dass diese Leute irgendwelche Be-

---

1) A. Schmidt, Arch. f. klin. Med. 1906. Nr. 87, Petersburger med. Wochenschrift. 1905. Nr. 38; Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 24.

2) Gross, Münchener med. Wochenschr. 1909, 1912.

3) Einhorn, Deutsche med. Wochenschr. 1910; Berliner klin. Wochenschr. 1915.



Nr.	Name	Fäzes makroskopisch	Fäzes mikroskopisch	Schmidt'sche Kernprobe	Trypsin in den den Fäzes (Gross-Fuld)	Diastasewert in 1 ccm $\left(D \frac{38^0}{24 h}\right)$ In den Fäzes	Diastasewert im Urin	Fettresorption im Ausnutzungsversuch in pCt.	Zuckerausscheidung nach 100 g Dextrin in pCt.	Bemerkungen
1	F. F.	Mässig viel grobe Muskelfasern und Bindegewebe. Reaktion neutral, geringe Gärung.	Vermehrte Muskelfasern ohne Querstreifung, wenig Fettsäurenadeln, kein Neutralfett.	Vereinzelte unverdaute Kerne, besonders im Zentrum.	0,5 ccm des 10proz. Extrakts verdauen in 3×24 Std. 0,1 ccm Kasein.	90	140	83	—	Also leichte Störung der Fett-, Fleisch- u. Stärkeverdauung.
2	E. Sch.	Nur vereinzelte Muskel- und Fettreste. Reaktion sauer, geringe Gärung.	Vereinzelte Muskelstücke ohne Querstreifung, mässige Menge Seifennadeln und Kalkseife. Kein Neutralfett.	Vereinzelte unverdaute Kerne.	1,0 ccm des 10 proz. Extrakts verdauen in 3×24 Std. 0,1 ccm Kasein.	84	185	80	0,5	Leichte Störung der Fett-, Fleisch- und Stärkeverdauung, aliment. Glykosurie!
3	K. M.	Viel Bindegewebe. Reaktion leicht sauer. geringe Gärung.	Muskelfasern mit Querstreifung, mässig viel Fettropfen und Zellulosereste, kein Neutralfett.	Vereinzelte unverdaute Kerne.	0,5 ccm des 10proz. Extrakts verdauen in 4×24 Std. nur 0,1 ccm Kasein.	75	220	82	Spuren	Leichte Störung der Fett-, Fleisch- und Stärkeverdauung, geringe alimentäre Glykosurie.
4	P. R.	Geringe Fettreste. Keine Muskelreste. Reaktion sauer, geringe Gärung.	Nur vereinzelte Muskelschollen, keine Stärkereste, ziemlich viel Fettsäuretropfen u. Schollen, Neutralfette.	Nur ganz vereinzelt unverdaute Kerne.	0,1 ccm des 10proz. Extrakts verdauen in 24 Std. 0,1 ccm Kasein.	92	152	64	0,25	Fast nur Störung der Fettresorption, ganz geringe alimentäre Glykosurie.
5	A. O.	Viel Bindegewebe und Muskelfasern. Reaktion neutral, geringe Gärung.	Vereinzelte Muskelfasern ohne Querstreifung und ohne scharfe Ecken, etwas freie Stärke, mässig viel Fettsäurenadeln, mässig viel Neutralfette.	Mässige Mengen unverdauter Kerne.	0,5 ccm des 10proz. Extrakts verdauen in 3×24 Std. nur 0,1 ccm Kasein.	71	282	71	—	Mässige Störung der Fett-, Fleisch- und Stärkeverdauung, keine Glykosurie.

schwerden hatten, eine nicht unerhebliche Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse.

Die fünf Leute waren wegen Fussleiden, Bronchitiden, Hernien oder kleinen Verwundungen im Lazarett. Bei keinem bestanden Magenbeschwerden oder Durchfälle. Die Untersuchung des Stuhles und die Funktionsprüfung des Pankreas ergab aber eine nicht unerhebliche Insuffizienz der Drüse.

Die Methoden der Stuhluntersuchung und der Funktionsprüfung sind in der vorigen Arbeit, auf die verwiesen wird, eingehend und kritisch besprochen. Es erübrigt sich also, hier noch einmal auf die Technik der Untersuchungen einzugehen. Es sei nur erwähnt, dass gerade bei diesen Fällen ohne subjektive Beschwerden und mit relativ leichten Abweichungen von der Norm alle technischen Fehlerquellen berücksichtigt worden sind. Mehrfach sind die Untersuchungen zur Kontrolle wiederholt worden.

Das Ergebnis ist in der nebenstehenden Tabelle wiedergegeben.

Diese Tabelle zeigt, wie bei diesen fünf Leuten, bei denen also keinerlei subjektive Beschwerden bestanden, und bei denen auch die Verdauung scheinbar geregelt war, leichte Störungen der Pankreasfunktion bestanden. Dabei ergab, was sehr wichtig ist, die Magenuntersuchung sämtlicher fünf Leute eine erhebliche Subazidität. Die Leute hatten bisher ungestört ihren Dienst getan, sahen aber entschieden nicht sehr gut aus. Auch ihr Körpergewicht war auffallend niedrig.

Diese mässigen Funktionsstörungen wurden bei sämtlichen fünf Leuten in den ersten 14 Tagen ihres Lazarettaufenthalts festgestellt. Als die Funktionsprüfung sechs Wochen später wiederholt wurde, zeigte sich, dass sich bei allen die Sekretionsverhältnisse wesentlich verbessert hatten. Keiner hatte jetzt eine alimentäre Glykosurie. Die Kernprobe war bei allen völlig negativ. Nach drei weiteren Wochen ergab die Funktionsprüfung des Magens eine weitere entschiedene Besserung, die des Pankreas völlig normale Verhältnisse. Sämtliche Leute hatten nicht unerheblich an Gewicht zugenommen.

Es scheint also, als ob diese geringe beschwerdefreie Funktionsinsuffizienz durch die Front entstanden oder begünstigt worden ist, durch Ruhe und geregelte Verpflegung aber ausserordentlich leicht zu beeinflussen war.

Dass in der Tat Strapazen, vielleicht auch psychische Erregungen, die Tätigkeit des Pankreas herabsetzen, Ruhe und psychische Erholung die Drüse regenerieren, konnte ich bei vier Leuten beobachten, die unmittelbar nach sehr anstrengenden und aufregenden Fronttagen in einem Zustand schwerer Erschöpfung, aber ohne organische Erkrankungen, eingeliefert wurden. Bei diesen vier Leuten konnten die Funktionsprüfungen sofort nach der Aufnahme beginnen. Das Ergebnis war, dass alle vier eine erhebliche Subazidität des Magensaftes und eine mässige, aber deutliche Störung der Fett-, Fleisch- und Stärkeverdauung aufwiesen. Drei dieser Leute hatten auch eine allerdings nur geringe alimentäre Glykosurie. Als die Funktionsprüfung nach kurzen Tagen wiederholt wurde, zeigten sämtliche vier Leute annähernd normale Verhältnisse. Bei keinem bestand eine alimentäre Glykosurie.



Diese Beobachtungen zeigen also, dass der normale Ablauf der Pankreasfunktion durch körperliche Strapazen, wie sie eben der Krieg mit sich bringt, gehemmt wird, ohne dass es zu subjektiven Beschwerden kommen muss.

Dass überhaupt vielfach eine herabgesetzte Kohlehydrattoleranz nach grösseren Strapazen zu bestehen scheint, ist bereits in der vorigen Arbeit besprochen worden.

Diese Labilität des Pankreas besteht keineswegs bei allen Menschen. Ich habe mehrfach Funktionsprüfungen nach sehr erheblichen Anstrengungen bei den verschiedensten Leuten vornehmen können, ohne dass irgend eine Insuffizienz nachweisbar war. Es scheint, als ob junge Leute mit thyreotoxischen Symptomen eine besondere Neigung zu dieser leichten Erschöpfbarkeit der Drüse haben. Auch von den oben beschriebenen Leuten hatten mehrere einen ausgesprochenen Thyreoidismus. Dass der Thyreoidismus auch bei den chronisch funktionellen Sekretionsstörungen, die ich diesen einfachen Erschöpfungszuständen gegenüberstellen möchte, eine Rolle spielen, wird weiter unten noch zu besprechen sein.

Zeigt also bei gewissen, wohl in irgend einer Weise prädisponierten, aber verdauungsgesunden Menschen das Pankreas nach besonderen Strapazen eine Neigung zur Ermüdung, so ist es nicht verwunderlich, dass es gar nicht so wenig Leute gibt, bei denen sich chronische funktionelle Sekretionsstörungen der Bauchspeicheldrüse nachweisen lassen, die dann aber im Gegensatz zu diesen transitorischen Erschöpfungsinsuffizienzen tiefere Spuren hinterlassen haben.

Einige Krankengeschichten derartiger Fälle seien zunächt wiedergegeben.

Fall 1. Landsturmmann O. R. 29 Jahre alt, seit August 1914 im Felde. Aufnahme 10. 11. 1916. Pat. war früher immer gesund gewesen, insbesondere gibt er an, niemals Verdauungstörungen gehabt zu haben. Seit einem Jahre bestehen häufig Durchfälle und Leibschmerzen, bisweilen auch Erbrechen. Wegen dieser Durchfälle wird Pat. eingeliefert.

Status: Magerer, schlecht aussehender Mann. 166 cm gross, Gewicht 112 Pfd. Leib weich, nicht druckempfindlich. Milz nicht vergrössert. Unterer Leberrand nicht palpabel. Herztöne rein, Grenzen an gehöriger Stelle. 90 Pulse. Arterienrohr weich. Blutdruck 120. Lunge o. B. Die Stühle sind weich, sauer riechend und mehlartig. Reaktion sauer. Nervensystem: motorische und sensible Nerven o. B., Reflexe gesteigert. Rosenbach +. Leichte Dermographie. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Temperatur 37,1. Magenuntersuchung nach Probefrühstück, Gesamtazidität 58, freie HCl 20. Gute motorische Funktion. Keine Dilatation, keine Atonie. Die weitere Untersuchung nach Probediät ergibt: makroskopisch viel grobe Muskelfasern und Bindegewebe, mikroskopisch reichliche Muskelfasern ohne Querstreifung, wenig freie Stärke, mässige Mengen Fettsäurenadeln und Neutralfett. Schmidt'sche Kernprobe stark positiv. Es sind fast gar keine Spuren von Kernverdauung zu finden. Untersuchung des Duodenalsekrets nach Ausheberung mit der Duodenalpumpe ergibt sehr starken Trypsinmangel. Einhorn'sche Agarröhrchenprobe: Trypsin 1 mm, Steapsin 2 mm. 1,0 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdauen in 3×24 Stunden 0,5 ccm Kaseinlösung. Bei Einwirkung von 0,75 ccm entsteht noch erhebliche Trübung bei Zusatz von Essigsäure zum Stuhlfiltrat. Diastase: in den Fäzes (nach Wohlgemuth)

$D\frac{38^{\circ}}{24\,h}$ = 71 Einheiten in 1 ccm; im Urin $D\frac{38^{\circ}}{24\,h}$ = 220 Einheiten in 1 ccm = 440 000 Einheiten in 2000 ccm. Der Fettresorptionsversuch ergibt, dass 21 pCt. Fett nicht verdaut werden. Nach 100 g Traubenzucker wird innerhalb der ersten 6 Stunden Zucker ausgeschieden (1 pCt.). Blutzucker vor Verabreichung des Traubenzuckers 0,09 pCt.

24. 11. Pat. klagt über Kopfschmerzen, schlechten Schlaf und Magendrücken. Objektiver Befund unverändert. Dreimal täglich Brom. 10 Pankreontabletten pro Tag.

14. 12. Nachdem diese Kur, unterstützt durch leichte Hydrotherapie und eine leichte, aber nicht besonders zusammengesetzte Diät 3 Wochen fortgesetzt war, hat sich das Befinden des Pat. zweifellos gebessert. Es werden nur noch täglich 1 bis 2 Stühle abgesetzt, die gefärbt, schwach alkalisch und meist fest sind. Magenuntersuchung nach Probefrühstück ergibt: Gesamtazidität 60, freie HCl 18. Gute motorische Funktion. Die weitere Untersuchung des Stuhls ergibt folgendes: wenig Muskelfibrillen, keine freie Stärke, Spuren von Fett. Gärung nur angedeutet. Reaktion neutral. Kernprobe: mässig viel unverdaute Körner, besonders in der Mitte des Fleischstückchens. Untersuchung des Duodenalinhalts ergibt eine ganz gute Trypsinverdauung. Einhorn'sche Agarröhrchenprobe: Trypsin 3 mm, Steapsin 3 mm. 0,1 cm des 10 proz. Kotextraktes verdauen in 2×24 Stunden 0,5 cm Kaseinlösung. Nach 100 g Traubenzucker in den ersten 6 Stunden Spuren von Zucker. Blutzucker vor der Einnahme des Traubenzuckers 0,07 pCt.

Am 20. 12. wird Pankreon weggelassen.

26. 12. Pat. klagt jetzt wieder über Magenschmerzen und Brechreiz. Die Stühle sind auch seit gestern wieder häufiger und deutlich fetthaltig.

2. 1. 1917. Im Stuhl nach Probediät wieder ziemlich viel Muskelfibrillen und Bindegewebe. Auch freie Stärke. Reaktion sauer, Gärung $^{1}/_{4}$ Steigröhrchen. Viel Fett, vor allem Neutralfett. Die Schmidt'sche Kernprobe ergibt, dass fast sämtliche Kerne erhalten sind.

4. 1. Ausheberung des Duodenums. Trypsinverdauung sehr mässig. 1,0 ccm des 10 proz. Kotextraktes verdaut in 4×24 Stunden nur 0,1 ccm Kasein. Die Fettausnutzung ist schlecht. Es werden nur 64 pCt. verdaut. Nach 100 g Traubenzucker deutliche Glykosurie. (1 pCt.)

6. 1. Von heute ab wieder 10 g Pankreon täglich.

20. 1. Pat. fühlt sich wieder besser. Stühle sind wieder geformt.

28. 1. Schmidt'sche Kernprobe ergibt, dass fast alle Kerne verdaut sind. Keine alimentäre Glykosurie.

5. 2. Pat. ist nach wie vor beschwerdefrei und sieht gut aus. Es werden täglich 1—2 geformte, alkalische Stühle abgesetzt. Die Pankreontherapie wird fortgesetzt.

10. 2. Stuhl nach Probediät: Nur sehr wenige Muskelfasern, fast gar kein Bindegewebe. Mikroskopisch: keine freie Stärke, kein Fett. Keine Gärung. Schmidt'sche Kernprobe völlig negativ.

15. 2. Untersuchung des Duodenalinhalts: Trypsinverdauung sehr gut. 0,1 ccm des 10 proz. Extraktes verdauen in 24 Stunden 1 ccm Kasein. Einhorn'sches Agarröhrchen ergibt: Trypsin 4 mm, Steapsin 4 mm. Der Fettresoptionsversuch ergibt, dass nur 12 pCt. nicht verdaut werden. Nach 100 g Traubenzucker nur ganz geringe Glykosurie.

20. 2. Das Allgemeinbefinden des Pat. ist nach wie vor gut. Die Verdauung ist jetzt ganz geregelt. Gewicht 120 Pfd. Pat. wird dienstfähig entlassen.

4. 7. Pat. stellt sich wieder vor. Er sieht nach wie vor gut aus, ist beschwerdefrei. Verdauung ist geregelt. Gewicht 117 Pfd.



Epikrise: Bei dem 29jährigen nervösen Mann, der früher angeblich immer gesund war, bestehen also seit einem Jahre Verdauungsbeschwerden. Heftigere abdominale Schmerzen sind nie vorhanden gewesen. Der Pat. sieht schlecht aus und ist abgemagert. Die breiigen lehmartigen, sauer riechenden Stühle zeigen schon makroskopisch alle Zeichen einer Pankreasinsuffizienz. Mikroskopische Untersuchung bestätigt die Diagnose. Vor allem ergeben aber die funktionellen Untersuchungsmethoden eine erhebliche Störung der Pankreassekretion. Zucker wird nicht ausgeschieden, dagegen besteht eine nicht unerhebliche alimentäre Glykosurie. Die Funktionsprüfung des Magens ergibt ganz normale Verhältnisse.

Nach der Darreichung von Pankreon und Brom kommt bei leichter Diät und Ruhe eine erhebliche Besserung zustande. Die Beschwerden des Pat. gehen zurück, die Funktionsprüfung des Pankreas ergibt fast ganz normale Verhältnisse, auch die Kohlehydrattoleranzgrenze wird heraufgesetzt. Nach Weglassen des Pankreons kommt es aber rasch wieder zum Rückfall. Die Pankreasfunktion wird in allen ihren Komponenten wieder erheblich gestört. Nachdem Pat. wieder Pankreon bekommt, wird wieder eine völlig normale Pankreassekretion erreicht. Nur eine leichte alimentäre Glykosurie bleibt bestehen.

Es handelt sich also bei diesem Kranken zweifellos um eine funktionelle Störung des Pankreas. Organische Veränderungen würden sicherlich nicht so prompt auf Pankreon reagieren und der Erfolg der Pankreontherapie würde nicht so anhaltend sein. Auf diese Persistenz der Pankreonbeeinflussung beruft sich auch A. Schmidt bei der Beschreibung seiner funktionellen Fälle. Bemerkenswert ist ferner, dass alle Teile der äusseren Sekretion fast in gleichem Masse betroffen und von der Pankreontherapie günstig beeinflusst wurden. Nur die alimentäre Glykosurie blieb, wenn auch in ganz mässigem Umfange, bestehen. Aber, wie bereits erwähnt, erscheint es doch zweifelhaft, ob diese geringe Kohlehydrattoleranz in Beziehung zu der funktionellen Pankreasinsuffizienz steht, und ob nicht ganz unabhängig von den funktionellen Störungen der äusseren Sekretion auch alimentäre Glykosurien gehäuft wurden. Interessant ist übrigens, dass trotz dieser dauernden alimentären Glykosurie der Blutzuckerspiegel immer recht niedrig war.

Dieser Fall ist auch deshalb von prinzipieller Wichtigkeit, weil, wie die normalen Magenverhältnisse zeigen, die Störung der Bauchspeichelabsonderung in keiner Beziehung zur Funktionstüchtigkeit des Magens stehen. Die Salzsäure des Magens ist ja zweifellos ein mächtiger Förderer der Bauchspeicheldrüsentätigkeit [Cohnheim und Klee[1]] und gewisse Formen von Pankreasinsuffizienz sind zweifellos Folgen einer Azidität des Magens. Durch Oppler[2]) und Einhorn[3]) ist ja auch gezeigt worden, dass bestimmte Formen von Diarrhoen durch Störungen

1) Cohnheim und Klee, Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. Bd. 78.
2) Oppler, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 32.
3) Einhorn, Arch. f. Verd.-Kr. 1896 u. 1898.



der Magensaftsekretion hervorgerufen werden, und durch Schütz[1]) und A. Schmidt[2]) ist der Nachweis geführt worden, dass derartige Diarrhoen auch bei atonischen Zuständen des Magens mit nur wenig veränderter chemischer Funktion, ja sogar bei völlig normaler Tätigkeit vorkommen. Diese gastrogenen Diarrhoen, wie sie sie A. Schmidt genannt hat, sind zweifellos bei gewissen Fällen von Pankreasinsuffizienz die Basis, auf der sich die ganze Störung aufbaut. Bei diesem Fall aber bestand weder eine Funktionsstörung noch eine Atonie des Magens oder sonst irgend etwas, was zu dem Bilde der gastrogenen Diarrhoen passt. Man wird also annehmen müssen, dass es auch ohne gastrogene Diarrhoen — bei normaler Magenfunktion — zu einer Pankreasinsuffizienz kommen kann. Wahrscheinlich ist in solchen Fällen die Pankreasstörung das Symptom einer allgemeinen nervösen Reizbarkeit, eine Wahrscheinlichkeit, für die auch noch weiter unten Beweise angeführt werden sollen.

Ganz ähnlich war auch das Krankheitsbild in dem folgenden Falle. Es unterschied sich nur quantitativ dadurch, dass nicht alle Komponenten der Pankreasfunktion in gleichem Umfange mitgetroffen waren.

Die Steatorrhoe trat gegenüber der Kreatorrhoe deutlich zurück.

Fall 2. Unteroffizier M. Sch., 30 Jahre alt, wird am 3. 4. 1916 eingeliefert. Pat. hat 1915 Typhus gehabt, ist sonst aber nie krank gewesen. Die Verdauung soll immer gut gewesen sein. Seit etwa 7 Monaten bestehen dauernd Durchfälle, Erbrechen und Magenschmerzen, während der Pat. schon wiederholt im Revier war.

Status: Mässig kräftiger Mann, der abgemagert ist und nicht gut aussieht. Gewicht bei 166 cm 118 Pfd. Temperatur 37°. Lunge und Herz o. B. Motorische und sensible Nerven o. B. Reflexe sehr lebhaft. Leichtes Zittern beider Hände. Rosenbach +. Romberg leicht +. Ausgesprochener Vasomotoriker! Zunge belegt. Leib überall druckempfindlich. Milz nicht vergrössert. Leber ohne krankhaften Befund. Es werden täglich 3—4 Stühle abgesetzt, die breiig, silberfarben und sehr voluminös sind. Starksaurer Geruch. Urin: kein Eiweiss, kein Zucker, etwas Indikan. Die Magenuntersuchung ergibt nach Probefrühstück eine Gesamtazidität von 60, freie HCl 24, gute motorische Verhältnisse. Nach Aufblähung keine Ptose, keine Dilatation. Blutzucker 0,06 pCt. Nach 100 g Traubenzucker Glykosurie (0,5 pCt.)

8. 4. 1916. Pat. klagt über grosse Schlaflosigkeit und motorische Unruhe, vor allem aber über „dauernde“ Magenschmerzen. Eine wiederholte Magenuntersuchung ergibt dieselben Verhältnisse wie beim ersten Mal.

12.—19. 4. Funktionele Untersuchung der Bauchspeicheldrüse: Pankreassaft wird nach Oelfrühstück entnommen. 1 ccm des 10 proz. Extraktes verdauen in 3×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. Nach Probemahlzeit bekommt Pat. ein Schmid'sches Zäpfchen. Es finden sich nur wenig verdaute Kerne. Stuhluntersuchung makroskopisch: Viele Muskelfasern und Bindegewebe, dazwischen überall aber wenig Fettreste. Mikroskopisch viele Muskelfasern, sehr viel freie Stärke, aber wenig Fett, besonders wenig Neutralfett. Starke saure Gärung. 1,0 ccm des 10 proz. Extraktes verdauen in 3×24 Stunden nur 0,5 ccm Kasein. Fettausnutzungsversuch: Einnahme 40 g, Ausgabe 36 g. Es findet also nur ein Verlust von 10 pCt. statt! Diastase in in den Fäzes D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 81 Einheiten in 1 ccm, im Urin D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 32 Einheiten in 1 ccm.

1) Schütz, Volkm. Samml. klin. Vortr. Neue Folge. 1902. Nr. 318.
2) A. Schmidt, Petersburger med. Wochenschr. 1905. Nr. 38.



Behandlung: Ruhe, laue Bäder, blande Kost, Baldrian, und täglich 10 g Pankreon.

1. 5. Das Befinden des Pat. hat sich sehr gebessert. Die Magenschmerzen haben ganz nachgelassen, die Verdauung ist ziemlich geregelt, 3 Pfd. Gewichtszunahme.

4. 5. Schmidt'sche Kernprobe ergibt nur wenig unverdaute Kerne. Nach 100 g Traubenzucker immer noch deutliche Glykosurie.

7.—12. 5. Erneute Funktionprüfung. Pankreassaft (mit Duodenalpumpe entnommen) ergibt folgende Werte für die Einhorn'schen Röhren: Trypsin 4 mm, Steapsin 5 mm. 0,1 ccm des Kotextraktes verdauen in 2×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. Diastase in den Fäzes: $D \frac{38^0}{24\,h} = 94$ Einheiten in 1 ccm, im Urin $D \frac{38^0}{24\,h} =$ 160 Einheiten in 1 ccm.

20. 5. Weiter fortschreitende Besserung. Subjektives Befinden sehr gut. Gewicht 126 Pfd. Pankreon wir fortgelassen.

10. 6. Befinden nach wie vor gut. Verdauung geregelt. Täglich werden 1—2 feste, gut gefärbte, alkalische Stühle abgesetzt.

16. 6. Nochmalige Kernprobe ergibt fast völlige Verdauung aller Kerne. Es besteht nur noch eine leichte alimentäre Glykosurie. Blutzuckerspiegel 0,07 pCt.

22. 6. Pat. wird dienstfähig zur Truppe entlassen.

10. 8. Pat. stellt sich wieder vor und erfreut sich dauernden Wohlbefindens.

Epikrise: Also auch bei diesem Pat. mit schwerer Pankreasinsuffizienz bestand keinerlei Störung des Magenmechanismus. Dagegen war auch dieser Pat. Neurastheniker und ausgesprochener Vasomotoriker. Angeblich war Pat. bis vor kurzem ganz gesund gewesen. Erst nach allerlei schweren Kriegsstrapazen, Feuerüberfällen und Sturmangriffen sei er so „nervös" geworden. Seitdem bestände auch der Durchfall.

Sehr interessant war es, dass die Fettresorption fast ganz normal war, wogegen die Eiweiss- und Stärkeverdauung nicht unerheblich geschädigt war. Auch bei diesem Pat. bestand bei niedrigem Blutzuckerspiegel eine leichte alimentäre Glykosurie.

Die Besserung des Befindens, die durch Ruhe, leichte Kost und Pankreon erzielt wurde, hielt auch nach Absetzen des Pankreons an, Pat. konnte dienstfähig entlassen werden.

Besonders bemerkenswert ist bei diesem Fall also neben dem normalen Magenbefund einerseits die partielle Resorptionsstörung andererseits. Es besteht also ein Zustand, den Einhorn als Dispankreatismus bezeichnet hat. Nun sind aber andererseits die Kerne fast völlig erhalten geblieben, ein Umstand, der von A. Schmidt nur bei hochgradigen Störungen der pankreatischen Sekretion, nicht aber nur bei partieller Erkrankung der Drüse beobachtet worden ist. Man wird also wohl annehmen müssen, dass diese partiellen Resorptionsstörungen nicht etwa dadurch zustande kommen, dass nur gewisse Teile der Drüse betroffen sind, sondern dass weitgehende Kompensationen den völligen Defekt verdecken.

Diesen beiden Fällen mit normalem Magenmechanismus seien zwei Fälle mit erheblicher Störung der Magenfunktion gegenübergestellt, die wohl in den Rahmen der Schmidt'schen gastrogenen Diarrhoen hineinpassen, und zwar ein Fall mit starker Störung der



Saftsekretion, und ein zweiter mit geringer Sekretionsanomalie, aber ausgesprochener Atonie.

Fall 3. Kanonier E. T., 22 Jahre alt, wird am 10. 5. 1916 eingeliefert. Pat. gibt an, schon vor dem Kriege häufig an Magenschmerzen und Durchfällen gelitten zu haben; er sei aber in den letzten Jahren vor dem Kriege wieder ganz hergestellt gewesen. Jetzt hätte sich seit etwa 5 Monaten das alte Leiden wieder eingestellt. Es bestände dauerndes Magendrücken, häufiger Durchfall und Erbrechen. Ausserdem fühle er sich so matt, dass er keinen Dienst machen könne. Er könne auch sehr schlecht schlafen und würde tagsüber trotz seiner Mattigkeit von grosser Unruhe gequält. Vater und Mutter seien auch sehr nervös.

Status: Pat. ist mässig genährt, er wiegt bei einer Grösse von 170 cm nur 120 Pfd. Zunge belegt, Leib überall leicht empfindlich. Die Stühle sind etwas schleimig, lehmartig, sauer riechend und werden 3—4 mal täglich abgesetzt. Lunge o. B. Herz: deutliche Verbreiterung nach links. 2. Aortenton klappend. Puls 110, regelmässig. Arterienrohr weich. Blutdruck 150 mm. Motorische und sensible Nerven o. B. Reflexe gesteigert. Zittern der Hände. Rosenbach +. Leichter Exophthalmus. Gräfe +. Möbius +. Stellwag leicht angedeutet. Kocher'sches Zeichen +. Keine Struma. Ausgeprägter Dermatographismus. Urin frei von Eiweiss und Zucker, etwas Indikan.

13. 5. 1916. Die Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 20. Keine freie HCl. Motorische Funktion ziemlich gut. Nach Aufblähung keine Dilatation, keine Ptose. Die Blutuntersuchung ergibt: Hb. 84 (Fleischl-Miescher). 4200000 rote Blutkörperchen, 7580 weisse Blutkörperchen, 36,5 pCt. Lymphozyten. Blutzucker 0,18 pCt.

14. 5. Nach 100 g Traubenzucker Glykosurie 1 pCt.

15. 5. Nach zweimaliger Adrenalininstillation (1 pCt.) keine Mydriasis.

16.—19. 5. Untersuchung des Pankreas. Schmidt'sche Kernprobe ergibt sehr viel unverdaute Kerne. Im Stuhl makroskopisch und mikroskopisch viel Muskelfibrillen, mässige Mengen von Fettsäurenadeln, aber wenig Neutralfett. Viel freie Stärke. Der Stuhl ist stark sauer, starke Gärung. Diastase im Stuhl leicht. $D\frac{38^0}{24\,h} = 74$ Einheiten in 1 ccm, im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 420$ Einheiten in 1 ccm. 1,0 ccm des Stuhlextraktes verdaut in 3×24 Stunden nur 0,1 ccm Kasein. Nach Oelfrühstück wird im Oelmagensaftgemisch nur ein sehr geringer tryptischer Wert gefunden. 0,1 des Extraktes verdaut in 3×24 Stunden nur etwa 0,5 ccm Kasein. Nach wiederholter Entnahme mit der Duodenalpumpe ergeben sich für die Einhorn'schen Röhrchen folgende Werte: Trypsin 1 mm, Steapisn 1 mm. Fettausnutzungsversuch ergibt einen Verlust von 20 pCt. Pat. bekommt Pankreon (10 Tabletten pro Tag) und dreimal täglich 20 Tropfen Pepsinsalzsäure, abends Brom.

27. 5. Pat. fühlt sich subjektiv besser.

5. 6. Pat. gibt an, dass er sich viel besser befindet. Die Magenschmerzen hätten sehr nachgelassen. Die Stühle sind seit 2 Tagen geformt und gefärbt und werden nur 1—2 mal täglich abgesetzt.

10. 6. Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 40, freie HCl in Spuren.

11.—17. 6. Erneute Pankreasuntersuchung. Im Stuhl nur wenig Muskelfibrillen, wenig Fettsäurenadeln und wenig Neutralfett. Nur Spuren von freier Stärke. Reaktion alkalisch, Gärung sehr gering. Schmidt'sche Kernprobe ergibt nur wenig unverdaute Kerne. Der mit der Duodenalpumpe entnommene Pankreassaft zeigt für die Agarröhrchen folgende Werte: Trypsin 2 mm, Steapsin 2 mm. Diastase im Stuhl $D\frac{38^0}{24\,h} = 80$ Einheiten in 1 ccm, im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 200$ Einheiten in 1 ccm. Nach 100 g Traubenzucker noch deutliche Glykosurie. Fortsetzung der Behandlung.

10.—15. 7. Erneute funktionelle Untersuchung. Magenazidität 50, freie HCl 10. Im Stuhl fast gar keine rohe Muskelreste, wenig Fettsäurenadeln, kein Neutralfett,

nur Spuren von freier Stärke. Schmidt'sche Kernprobe fast völlig negativ. Der mit der Duodenalpumpe entnommene Pankreassaft ergibt für die Agarröhrchen: Trypsin 3 mm, Steapsin 3 mm. Diastase im Stuhl $D\frac{38^{0}}{24\,h} = 88$ Einheiten in 1 ccm, im Urin $D\frac{38^{0}}{24\,h} = 180$ Einheiten in 1 ccm. Pat. fühlt sich sehr wohl, schläft auch gut und gibt an, seine früheren Beschwerden fast ganz los zu sein. Puls 90, Blutzucker 0,08 pCt., Schilddrüse nicht mehr druckempfindlich. Es werden täglich 1—2 geformte und gefärbte Stühle abgesetzt. Alimentäre Glykosurie nach wie vor. Pankreon und Pepsin, HCl wird weggelassen.

26.—30. 7. Erneute Funktionsprüfung: Magenazidität 54, freie HCl 15. Das Pankreas zeigt fast ganz normale Verhältnisse.

2. 8. Blutdruck 120 mm. Hb. 88. (Fleischl-Miescher). 4800000 rote Blutkörperchen, 8230 weisse Blutkörperchen. 30 pCt. Lymphozyten. Nach 100 g Traubenzucker nur geringe Glykosurie.

3. 8. Pat. wird der Krankentransportabteilung zur Ueberführung in ein Genesungsheim überwiesen. Gewicht 130 Pfd.

Epikrise: Dieser hochinteressante Fall bietet in vielfacher Beziehung ein weit über das Kasuistische hinausgehendes Interesse.

Bei dem Patienten bestand schon vor dem Kriege eine chronische Verdauungsstörung, die aber in den letzten Jahren wieder zurückgegangen war. Während des Krieges ist diese Verdauungsstörung wieder aufgetreten. Die Untersuchung des Magens ergibt eine erhebliche Achylie, die Pankreasfunktionsprüfung eine erhebliche Störung mit Beteiligung aller Komponenten, jedoch ist die Fettresorption am wenigsten gestört. Ausser diesen Verdauungsstörungen bietet Patient alle Zeichen eines ausgesprochenen Thyreoidismus (Kocher'sches Zeichen, Exophthalmus, Gräfe, Stellwag, Möbius, Tremor, Dermatographismus). Das Herz ist nach links verbreitert, der Puls beschleunigt. Es besteht auch eine charakteristische erhebliche relative Lymphozytose. Eine Vergrösserung der Schilddrüse war nicht nachweisbar. Der Blutzucker war zwar vermehrt, es kam aber nicht zu einem Diabetes, wohl aber zu einer nicht unerheblichen alimentären Glykosurie.

Unter Pankreon, Pepsinsalzsäure, blander Kost und Ruhe gingen alle Verdauungsstörungen in relativ kurzer Zeit schnell zurück und — was besonders bemerkenswert ist — auch der thyreoidale Komplex besserte sich nicht unerheblich.

Dass zwischen Erkrankung des Pankreas und der Schilddrüse enge Zusammenhänge bestehen, ist ja vielfach, auch experimentell, bewiesen. Die meisten Untersuchungen beschäftigen sich indessen nur mit den Beziehungen der Schilddrüsenerkrankung zur inneren Sekretion des Pankreas. Gelegentliche Steatorrhoe ist als Nebenbefund wenig beachtet worden. Ein Fall von reiner Störung der äusseren Sekretion bei schwerem Basedow ist nur von Bittorf[1]) beschrieben worden.

Die Beziehungen der inneren Sekretion des Pankreas zur Schilddrüse und zum sympathischen Nervensystem sind viel genauer verfolgt worden. Dass die innere Sekretion des Pankreas vor allem hemmende Wirkungen auf das sympathische Nervensystem ausübt, und dass bei

1) Bittorf, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 22.

ihrer Schädigung gewisse sympathische Nervenendigungen in erhöhtem Maasse auf Reizstoffe, z. B. auf Adrenalin, reagieren, gehört seit den ersten Mitteilungen von Chauveau und Kaufmann über die Entstehung des Pankreasdiabetes, durch die Arbeiten von Thireloix, Pflüger und Biedl, v. Noorden u. a. zu den bestfundierten Tatsachen der Pankreaspathologie. Durch Löwi[1]) ist die Adrenalinmydriasis als diagnostische Reaktion eingeführt worden, und Falta[2]) hat ihren Wert bei pankreasdiabetischen Hunden bestätigt; Cohn und Peiser[3]) haben bei fünf Fällen von Pankreaserkrankung alle Zeichen des Thyreoidismus mehr oder weniger ausgeprägt gefunden. Nun war in dem von mir oben beschriebenen Falle die innere Sekretion ja zweifellos am wenigsten betroffen; im wesentlichen lagen Störungen der äusseren Funktion vor. Wie der ganze Verlauf und die günstige, anhaltende Wirkung des Pankreons zu beweisen scheint, handelt es sich dabei aber nicht, wie in den Fällen von Cohn und Peiser, um schwere organische Erkrankungen der Drüse, sondern nur um rein funktionelle Insuffizienzen. Aber auch diese rein funktionellen Störungen haben, wie dieser Fall zeigt, Beziehungen zum Thyreoidismus. Darin liegt das prinzipiell Neue dieser Beobachtungen! Dabei ist vielleicht das Wichtigste, dass auch zwischen einer im wesentlichen nur in seiner äusseren Sekretion gestörten Pankreasdrüse und einer gereizten Schilddrüse Wechselwirkungen nachweisbar sind. Diese Beziehungen wurden nicht nur durch die Funktionsprüfung, sondern auch durch den Fortgang der Erkrankung aufgedeckt; denn mit dem Rückgang der Störung in der äusseren Funktion des Pankreas besserten sich auch typische Zeichen des Thyreoidismus: die relative Lymphozytose nahm ab, die Tachykardie ging zurück, die Druckempfindlichkeit der Drüse wurde geringer.

Wichtig ist, dass dieser Fall nicht etwa vereinzelt dasteht. Wiederholt habe ich derartige Fälle, in denen eine im wesentlichen auf die äussere Funktion beschränkte Pankreasinsuffizienz mit allen Zeichen des Thyreoidismus vereinigt war, beobachtet. In einem Falle war sogar die Böse'sche Reaktion positiv. Ueber diese wichtige Beobachtung wird noch weiter unten ausführlich zu sprechen sein.

Der nächste Fall, dessen Geschichte kurz mitgeteilt werden soll, ist bis zu einem gewissen Grade ein Gegenstück zu dem vorigen: charakteristische Pankreasinsuffizienz gastrogenen Ursprungs. Dieser Fall unterscheidet sich aber von dem vorigen dadurch, dass keinerlei thyreoidale Symptome bestanden.

Fall 4. Gefreiter M. K., 24 Jahre alt, ist angeblich schon lange, auch vor dem Kriege, magenleidend. Seine Beschwerden haben sich aber während des Krieges erheblich gesteigert. Angeblich beständen Magenschmerzen immer. Dazu kämen Durchfälle, häufiges Erbrechen, grosse Hinfälligkeit. Aufnahme am 5. 3. 1916.

1) Löwi, Arch. f. experim. Path. u. Therap. 1909. Nr. 59.; Wiener klin. Wochenschr. 1908.

2) Falta, Wiener klin. Wochenschr.; Zeitschr. f. klin. Med. 1910.

3) Cohn-Peiser, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 2.



Status: Pat. macht einen schlecht ernährten, leidenden Eindruck. 168 cm gross, Gewicht nur 110 Pfd. Herz, Lunge, Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiss und Zucker, Indikan +. Temp. 36,6. Zunge belegt, Leib nicht empfindlich. Milz nicht vergrössert, unterer Leberrand nicht fühlbar. Magenuntersuchung ergibt: Azidität 30, freie HCl 10. Nach Aufblähung steht die grosse Kurvatur drei Querfinger breit unter dem Nabel, die kleine etwa $1^1/_2$ über dem Nabel. Sehr schlechte Motilität. Stühle breiig, lehmartig, silberglänzend, 3—4 mal täglich. Reaktion sauer, starke Gärung. Viel Muskelfibrillen, Bindegewebe und Fett. Mikroskopisch viel Fettnadeln und Neutralfett, viel freie Stärke.

8. 3.—12. 3. 1916. Funktionsuntersuchung. Schmidt'sche Kernprobe stark positiv. Der Pankreassaft ergibt nach Ausheberung mit der Duodenalpumpe folgende Werte für die Agarröhrchen: Trypsin 1 mm, Steapsin 1 mm. 0,1 ccm des Extraktes verdauen in 4×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. 1 ccm des Extraktes verdaut in 3×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. Diastase im Stuhl D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 70 Einheiten in 1 ccm, im Urin D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 260 Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des Stuhlextraktes verdaut in 4×24 Stunden 0,5 Kasein 1 ccm des Stuhlextraktes verdaut in 2×24 Stunden 0,5 Kasein nur unvollkommen. Starke Fällung im Filtrat nach Zusatz von Essigsäure. Alimentäre Glykosurie negativ. Die Fettbilanz ergibt einen Verlust von 17,8 pCt. Behandlung: Blande Diät, täglich Magenspülungen, 10 Tabletten Pankreon täglich.

20. 3. Kein Erbrechen mehr. Die Magenschmerzen sollen sehr nachgelassen haben. Die Stühle sind geformt. Gewicht 111 Pfd.

1. 4. Die Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 31 und freie HCl von 12; ungleich bessere motorische Verhältnisse.

2. 4.—7. 4. Erneute Pankreasuntersuchung. Im Schmid'schen Säckchen neben unverdauten viele vollkommen verdaute Kerne. Pankreassaft ergibt für die Agarröhrchen: Trypsin 2 mm, Steapsin 2 mm. Diastase im Stuhl D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 80 Einheiten in 1 ccm, im Urin D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 200 Einheiten in 1 ccm. Der Stuhl enthält nur vereinzelte Fettsäurenadeln und nur wenig Neutralfett. Die Behandlung wird fortgesetzt.

20.—25. 4. Erneute Pankreasprüfung. Kernprobe fast völlig negativ, gute Trypsinverdauung. Diastase in den Fäzes D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 90 Einheiten in 1 ccm, im Urin D $\frac{38^0}{24\,h}$ = 180 Einheiten in 1 ccm. Die Stühle sind geformt und gefärbt, enthalten nur wenig Muskelfibrillen, wenig Bindegewebe, keine freie Stärke, sehr wenig Fett.

10. 5. Pat. hat sich sehr erholt. Gewicht 121 Pfd. Verdauung geregelt, kein Erbrechen, keine Magenschmerzen. Pat. wird einem Genesungsheim überwiesen.

Epikrise: Patient hat schon vor dem Kriege an Erbrechen und Durchfällen gelitten, das Leiden hat sich aber während des Krieges verschlechtert. Die Untersuchung ergibt eine starke Magenektasie mit erheblicher Verschlechterung der motorischen Tätigkeit bei mässiger Subazidität. Die Pankreasprüfung ergibt eine ziemlich starke Insuffizienz aller Fermente. Dabei ist, wie im vorigen Falle, die Fettresorption relativ am wenigsten geschädigt. Unter Magenspülungen, Diät und Pankreon bessert sich das Befinden rasch; die Pankreasfunktion wird wesentlich besser, die Erscheinungen von Seiten des Magens gehen erheblich zurück. Patient kann schliesslich mit erheblicher Gewichtszunahme geheilt entlassen werden. Thyreoidismus lag nicht vor. Es bestanden auch keine Zeichen einer besonderen nervösen Konstitution. Es handelte sich also um einen Fall von gastrogener Diarrhoe mit

schwerer Pankreasfunktionsstörung, der den von A. Schmidt beschriebenen Fällen sehr ähnlich ist.

In einem sehr interessanten Gegensatz zu diesem Falle von Dyspankreatismus steht der folgende von Heteropankreatismus, wie sich Einhorn ausdrückt, bei dem ein auffallendes Schwanken in der Wirksamkeit der einzelnen Fermente bemerkenswert war.

Fall 5. Sergeant L. A., 24 Jahre alt. Pat. gibt an, immer nervös gewesen zu sein, und will viel an Magenschmerzen, Durchfällen, häufig auch an Erbrechen gelitten haben. Seit einem halben Jahre hätte sich nach langem Trommelfeuer, Sturmangriffen und einer Verschüttung der Zustand sehr verschlechtert. Aufnahme am 5. 2. 1917.

Status: Pat. macht einen sehr nervösen Eindruck, ist schlecht genährt und wiegt bei einer Grösse von 172 cm nur 107 Pfd. Blasse Gesichtsfarbe, starker Vasomotoriker. Lunge o. B. Herztöne rein, Grenzen an gehöriger Stelle. Puls 110, regelmässig, etwas klein und weich. Motorische und sensible Nerven o. B. Reflexe sehr lebhaft. Leichtes Zittern der Hände und fibrilläre Zuckungen der Zunge. Keine Zeichen von Thyreoidismus. Zunge belegt. Leib weich, auf Druck überall etwas schmerzhaft. Milz nicht vergrössert. Unterer Leberrand am rechten hinteren Rippenbogen. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Indikan positiv. Die Stühle, die 3—4 mal täglich abgesetzt werden, sind breiig, silberglänzend, sehr voluminös und klebrig. Temp. 37,1°.

6. 2. 1917. Die weitere Untersuchung des Stuhls ergibt: viel Muskelfibrillen, freie Stärke, viel Fettsäurenadeln, mässig viel Neutralfett. Reaktion stark sauer. Ziemlich starke Gärung ($^1/_4$ des Steigröhrchens). Die Magenuntersuchung ergibt nach Probefrühstück eine Azidität von 20, keine freie HCl. Sehr gute motorische Tätigkeit.

10. 2.—15. 2. Pankreasfunktionsprüfung. Die Schmidt'sche Kernprobe ist fast völlig negativ. Es sind fast gar keine Kerne zu finden. Der Pankreassaft ergibt nach Entnahme mit der Duodenalpumpe folgendes: 0,1 ccm des Extraktes verdauen 0,5 ccm Kasein in 2×24 Stunden restlos. Keine Trübung bei Zusatz von Essigsäure zum Filtrat. In den Einhorn'schen Agarröhrchen: Trypsin 4 mm, Steapsin 2 mm. Diastase in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24\,h} = 90$ Einheiten in 1 ccm, im Urin $D\frac{38^0}{24\,h} = 170$ Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des Kotextraktes verdauen 0,5 Kasein in 3×24 Stunden. Die Fettbilanz ergibt einen Verlust von 20,5 pCt. Keine alimentäre Glykosurie.

Behandlung: Ruhe, blande Diät, Pepsin, HCl, 10 Pankreontabletten täglich, 2 mal täglich Brom.

20. 2. Pat. fühlt sich viel besser. Gewicht 110 Pfd. Die Stühle sind nicht mehr so voluminös, leicht gefärbt und von neutraler Reaktion.

1. 3.—4. 3. Erneute Magensaftuntersuchung ergibt eine Azidität von 30. Keine freie HCl. Die Pankreasuntersuchung ergibt folgendes: Im Schmidt'schen Säckchen vereinzelte Kerne. Pankreassaft: 0,1 ccm des Extraktes verdauen 0,5 Kasein in 3×24 Stunden. Agarröhrchen: Trypsin 2 mm, Steapsin 3 mm. Diastase in den Fäzes: $D\frac{38^0}{24\,h} = 74$ Einheiten in 1 ccm, im Urin = 230 Einheiten. Keine alimentäre Glykosurie. Fortsetzung der Behandlung.

10. 3. Pat fühlt sich wohl. Keine Beschwerden. Die Verdauung ist fast ganz geregelt; nur ab und zu wieder lehmartige, silberglänzende Stühle.

14. 3. Seit gestern ist die Verdauung wieder schlechter. Es werden wieder viel lehmartige Stühle mit reichlichen Mengen von Fettsäurenadeln und Neutralfett, viel Muskelfibrillen und Bindegewebe, aber ohne freie Stärke abgesetzt.

16. 3. Die Stühle sind immer noch lehmartig und fettreich, enthalten aber makroskopisch und mikroskopisch sehr wenig Muskelfibrillen.

17. 3. Die Mageuuntersuchung ergibt eine Azidität von 20, keine freie Salzsäure.



18. 3.—22. 3. Pankreasuntersuchung. Nach Schmidt'scher Probemahlzeit ist die Kernprobe wieder fast ganz negativ. Es finden sich nur ganz vereinzelte Kerne. Im Pankreassaft: Trypsin 1 mm, Steapsin 2 mm. 0,1 ccm des Extraktes verdauen in 3×24 Stunden nur Spuren von Kasein. Starke Essigsäurefällung. 0,5 ccm des Extraktes verdauen in der gleichen Zeit 0,5 ccm Kasein restlos. Diastase in den Fäzes: D = 91 Einheiten in 1 ccm, im Urin 170 Einheiten in 1 ccm. 0,5 ccm des Stuhlextraktes verdauen in 3×24 Stunden fast gar kein Kasein. 1 ccm des Extraktes verdaut in derselben Zeit 0,5 ccm Kasein unvollständig. Die Behandlung wird fortgesetzt.

30. 3. Das Befinden ist wieder besser. Die Stühle wieder weniger lehmartig und leicht gefärbt.

1. 4.—4. 4. Pankreasuntersuchung. Schmidt'sche Kernprobe (nach Probemahlzeit) ergibt nur hier und da unverdaute Kerne. Im Pankreassaft: Pepsin 3 mm, Steapsin 4 mm. 0,1 ccm des Extraktes verdauen in 2×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. Diastase im Urin D = 170 Einheiten in 1 ccm, in den Fäzes D = 93 Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des Stuhlextraktes verdauen in 2×24 Stunden 0,5 ccm Kasein. Geringe Gärung, Reaktion sauer.

10. 4. Pat. fühlt sich sehr wohl. Täglich zwei ziemlich feste, gefärbte Stühle. Gewicht 114 Pfd.

15. 4.—18. 4. Pankreasuntersuchung. Schmidt'sche Kernprobe ergibt fast gar keine unverdauten Kerne. Im Pankreassaft: Trypsin 4 mm, Steapsin 4 mm. 0,1 ccm des Extraktes verdauen 1 ccm Kasein in 2×24 Stunden. Diastase in den Fäzes: D = 90 Einheiten in 1 ccm, im Urin D = 160 Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des Stuhlextraktes verdauen 0,5 Kasein in 2×24 Stunden. Behandlung wird fortgesetzt.

24. 4. Magenuntersuchung. Azidität 40. freie HCl 10. Gute motorische Funktion.

1. 5.—4. 5. Die Pankreasuntersuchung ergibt völlig normale Verhältnisse.

10. 5. Pat. fühlt sich dauernd wohl und hat sich sehr erholt. Gewicht 122 Pfd. Verdauung völlig geregelt, keine alimentäre Glykosurie. Pat. wird dienstfähig entlassen.

Epikrise: Also eine mässig schwere Pankreasinsuffizienz gastrogenen Ursprungs bei einem stark nervösen Menschen mit hochgradiger Anazidität des Magensaftes. Das Besondere dieses Falles ist, dass die einzelnen Fermente eine sehr wechselnde Aktivität zeigen. Während anfangs Trypsin in ganz normaler Wirksamkeit abgesondert wurde, war in der Untersuchungszeit vom 18. 3.—21. 3. fast gar kein Trypsin nachweisbar. Aber schon 14 Tage später fanden sich wieder fast ganz normale Mengen und blieben auch dauernd nachweisbar.

Aehnlich wechselnde Verhältnisse zeigte die Fettverdauung; nur blieb sie immer innerhalb einer mässigen Grenze herabgesetzt. Die Kernprobe war zunächst völlig negativ, dann vorübergehend ganz leicht positiv und dann wieder völlig negativ. Auch die Diastase zeigte ein erhebliches Schwanken. Dieses Steigen und Sinken der verschiedenen Werte war aber durchaus synchron. So war z. B. in der Untersuchungsperiode vom 18.—21. 3 die Trypsinverdauung ganz leidlich, die Stärkeverdauung aber sehr schlecht. Schliesslich besserten sich aber unter konsequenter Pankreondarreichung alle Teile der Bauchspeicheldrüsenfunktion in gleicher Weise, und Patient konnte mit völlig normaler Verdauung und erheblicher Gewichtszunahme dienstfähig entlassen werden.

Dieser Zustand von variabler Funktion, den Einhorn Heteropankreatismus genannt hat, kommt nach meinen Erfahrungen weder bei organischen Erkrankungen noch bei thyreogenen funktionellen Störungen



vor, sondern ist für eine besondere Form von Pankreasneurose charakteristisch. Auch in einem zweiten Falle, den ich zu sehen Gelegenheit hatte, lagen die Verhältnisse fast ganz gleich. Dass auch bei diesen Fällen ein Zusammenhang mit der starken Magenachylie besteht, ist sehr wahrscheinlich; aber während die Achylie ohne Schwankungen besser wird, bestehen diese Schwankungen in der Pankreasfunktion unabhängig von dem Verhalten des Magensaftes. Ich glaube, dass sich diese Tatsache nur so erklären lässt, dass eben die Pankreasfunktion, so abhängig sie auch in ihrem groben Mechanismus von der Magensaftproduktion ist, einen eigenen nervösen Apparat hat, dessen Einzelheiten, wie diese Fälle zeigen, sehr kompliziert sind und sich wohl noch vorläufig unserer Kenntnis entziehen. Eine besondere Abhängigkeit von der Form der Ernährung bestand jedenfalls nicht. Zu diesen Fällen von Heteropankreatismus gehört vielleicht auch folgender sehr eigenartiger Fall. Während bei den bisher beschriebenen Fällen stets eine verminderte Aktivität aller oder einzelner Fermente bestand, zeichnete sich dieser Fall dadurch aus, dass bei ihm bei gleichzeitiger Insuffizienz eines Fermentes eine vermehrte Aktivität eines anderen Fermentes nachweisbar war.

Fall 6. Jäger M. F., 30 Jahre alt. Angeblich früher immer gesund gewesen. Seit 6 Monaten bestehen Durchfälle, Magendrücken und häufiges Erbrechen. Ausserdem klagt Pat. über Herzklopfen, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Aufnahme am 20. 3. 1917.

Status: Pat. ist schlecht genährt und blass. Gewicht bei einer Grösse von 178 cm nur 113 Pfd. Pat. macht einen sehr nervösen Eindruck. Die Reflexe sind lebhaft, die Zunge zittert stark beim Herausstrecken. Auch starkes Zittern der Hände. Rosenbach +. Keine Zeichen von Thyreoidismus. Herz: Töne rein, Grenzen an gehöriger Stelle. Puls regelmässig, etwas klein, 110. Blutbild ohne krankhaften Befund. Blutdruck 120 mm. Lunge o. B. Zunge belegt. Leib weich, nicht besonders empfindlich. Milz nicht vergrössert. Leberrand nicht palpabel, und nicht druckempfindlich. Die Stühle sind breiig, leicht gefärbt, aber sehr reichlich. Reaktion alkalisch. Keine Gärung. Makroskopisch viel Muskelreste, keine Fettreste. Mikroskopisch viel Muskelfasern und freie Stärke, kein Fett. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Indikan +. Keine alimentäre Glykosurie. Blutzucker: 0,07 pCt. Die Magenuntersuchung ergibt eine Azidität von 70, freie Salzsäure 20. Gute motorische Funktion.

2.4.—6.4. Pankreasuntersuchung: Schmidt'sche Kernprobe ergibt eine mässige Menge unverdauter Kerne. Der Pankreassaft (mit der Duodenalpumpe entnommen) zeigt folgende Werte: 1,0 ccm des Extraktes verdauen in 3×24 Stunden 0,1 ccm Kaseinlösung. Agarröhrchen: Trypsin 1 mm, Steapsin 12 mm. Diastase in den Fäzes: D = 92 Einheiten in 1 ccm, im Urin D = 160 Einheiten in 1 ccm. 1,0 ccm des Stuhlextraktes verdauen in 3×24 Stunden kein Kasein. Die Fettbilanz ergibt nur einen Fettverlust von 10 pCt.

10. 4. Die Stühle sind geformt. Täglich eine Entleerung.

14. 4. Heute wieder mehrere breiige gefärbte Stühle. Makroskopisch und mikroskopisch kein Fett. Reaktion schwach alkalisch, geringe Gärung.

20. 4.—26. 4. Die erneute Funktionsprüfung ergibt wieder eine ausgesprochene Kreatorrhoe, aber keine Spur einer Steatorrhoe. Ein Fettausnutzungsversuch ergibt, dass 94 pCt. Fett resorbiert werden. Pat. bekommt Pankreon.

5. 5. Die Stühle sind ganz normal, Allgemeinbefinden gut. Gewicht 117 Pfd.

12. 5.—16. 5. Pankreasprüfung: Schmidt'sche Kernprobe völlig negativ.



Pankreassaft: Trypsin 3 mm, Steapsin 8 mm. Diastase in den Fäzes: D = 94 Einheiten in 1 ccm, im Urin D = 170 Einheiten in 1 ccm. 0,1 ccm des Stuhlextraktes verdaut 1 ccm Kasein in 24 Stunden.

27. 6. Das Allgemeinbefinden ist sehr viel besser. Die Verdauung ist geregelt. Gewicht 119 Pfd.

30. 6. Pat. wird dienstfähig entlassen.

Epikrise: Es handelte sich also um einen stark nervösen Patienten, der schon lange Zeit an Leibschmerzen, Durchfällen und Erbrechen litt. Der Magensaft ist leicht hyperazid. Die Pankreasuntersuchung ergibt eine deutliche Steatorrhoe, aber normale Aktivität der Diastase und eine sehr aktive Fettverdauung. Unter Pankreon steigt die Trypsinaktivität, die Kreatorrhoe verschwindet und gleichzeitig sinkt das Steapsin im Bauchspeichel. Patient kann dienstfähig entlassen werden. Es bestand also eine Funktionsstörung, bei der merkwürdigerweise die Eiweissverdauung herabgesetzt, die Stärkeverdauung normal, die Fettverdauung aber gesteigert war. Der Patient hat, solange dieser Zustand bestand, abgenommen und erholte sich erst, als die Eiweissresorption gebessert wurde. Bei dem Kranken kam also aus Gründen, die sich der Erklärung entziehen, eine ganz eigenartige selektive Ueberleistung einer Funktion bei gleichzeitiger Unterleistung einer anderen zustande.

Ob dieses Verhalten mit der leichten Hyperazidität des Magens irgendwie in Zusammenhang zu bringen ist, lässt sich wohl kaum entscheiden. Auch Einhorn führt ähnliche Fälle an, ohne aber auch eine Erklärung hinzuzufügen. Technisch ist es übrigens bemerkenswert, dass der positive Ausfall der Kernprobe an sich natürlich bei der Hyperazidität des Magensaftes nichts bewiesen hätte, dass er aber im Zusammenhang mit dem Ergebnis der anderen Untersuchungsmethoden doch wohl bedeutungsvoll ist und wohl nicht allein durch die hohe Säuerung des Magensaftes erklärt werden kann.

Diese hier wiedergegebenen Fälle zeigen also ein sehr mannigfaches Bild von Pankreasfunktionsstörungen. Auch die anderen von mir beobachteten Fälle, die im einzelnen zu schildern zu weit führen würde, boten ähnliche Einzelheiten. Im ganzen habe ich im Laufe der beiden letzten Kriegsjahre 13 derartige Fälle gesehen. 5 mal bestand ein deutlicher Thyreoidismus, in einem dieser Fälle war die Löwi'sche Reaktion positiv. In 6 Fällen hatte die Insuffizienz zweifellos einen gastrogenen Ursprung.

In 9 Fällen bezog sich die Funktionsstörung auf alle Teile der äusseren Funktion, in den übrigen 4 Fällen kam es nur zu partiellen Ausfallserscheinungen. In der Mehrzahl der Fälle war die Trypsinverdauung am stärksten, die Fettresorption relativ am wenigsten beschädigt, ein Umstand, auf den noch zurückzukommen sein wird.

Für diesen Zustand der funktionellen Insuffizienz hat Einhorn die Bezeichnung Dyspankreatismus, Adolf Schmidt die Bezeichnung Achylia pancreatica gewählt und dafür gute Gründe angeführt. Wie die vorstehenden Mitteilungen zeigen, ist der Ausdruck Dyspankreatismus zweifellos differenzierter und bei einem Teil der Fälle zutreffender. Es ist ja überhaupt die Frage, ob bei all diesen Störungen



eine quantitativ verminderte Absonderung des Pankreassaftes stattfindet oder ob bei gleichbleibender, ja sogar vergrösserter Menge die Wirksamkeit der Fermente herabgesetzt ist. Nach den Untersuchungen von Wohlgemuth bestehen ja hier Wechselwirkungen: je mehr Saft produziert wird, desto geringer wird die Fermentmenge, und je weniger Saft abgesondert wird, desto reicher wird der Fermentgehalt. Es wäre also möglich, dass der in allen diesen Fällen nachgewiesenen Herabsetzung der Fermentaktivität eine Vermehrung der Saftmenge entspricht, dann könnte der Ausdruck Achylia pancreatica leicht missverstanden werden.

Alimentäre Glykosurie fand sich in 5 Fällen. Wie aber bereits in der vorigen Arbeit gesagt wurde, ist bei einer nicht ganz kleinen Zahl von Feldsoldaten die Toleranzgrenze für Kohlehydrate überhaupt auffallend herabgesetzt. Wie weit diese erhöhte Kohlehydratempfindlichkeit auf eine funktionelle Labilität des Pankreas bezogen werden kann, wage ich, wie bereits an anderer Stelle mitgeteilt, nicht zu entscheiden.

Bemerkenswert war das Verhalten des Magens. In einer Anzahl von Fällen bestand eine ausgesprochene Atonie, in anderen eine erhebliche Anazidität. Nur in zwei Fällen fand sich eine Hyperazidität, in 4 Fällen war die motorische Leistung und die Sekretion des Magens völlig normal. Es gibt also neben den gastrogenen Pankreasachylien Schmidt's auch Pankreasinsuffizienzen, die nicht gastrogen sind. Dann bestanden aber stets allgemein nervöse oder thyreogene Komplexe. Wo diese nicht vorhanden waren, war die Pankreasinsuffizienz stets gastrogen. Nun ist es wohl kein zufälliges Zusammentreffen, dass gerade die Anazidität des Magens, die zweifellos genetisch, wenn auch nicht in allen, so doch in vielen Fällen bedeutungsvoll ist, im Felde so überaus häufig angetroffen wird. Allerdings gehen die Ansichten darüber, welchen Einfluss der Krieg auf die Magensaftabsonderung hat, sehr auseinander. So ist von Jung[1]) und Heinsheimer[2]) mitgeteilt worden, dass in 20—30 pCt. ihrer Fälle Achylien bestanden, auch Bruegel[3]) machte die Beobachtung, dass sich von 438 Fällen 324 Fälle als sub- oder anazid erwiesen. Besonders wertvoll sind die Untersuchungen von Böttner[4]) an Magengesunden, bei denen sich durchweg ausserordentlich niedrige HCl-Werte fanden. Auch Zweig[5]) hatte unter seinen Kranken 25 pCt. Anazidität. Dagegen werden von anderen Autoren entgegengesetzte Beobachtungen gemacht; so hatte Cramer[6]) in München unter 400 Fällen 184 Hyperchlorhydrien und nur 65 Fälle von Anazidität oder Subazidität. Auch in Rostock scheint die Hyperazidität nach einer Mitteilung von Boenheim[7]) zu überwiegen. Vor allem aber ist es bemerkenswert, dass nach sorg-

1) Jung, Med. Klin. 1916.
2) Heinsheimer, Münchener med. Wochenschr. 1916.
3) Bruegel, Münchener med. Wochenschr. 1916.
4) Böttner, Med. Klin. 1917.
5) Zweig, Wiener klin. Wochenschr. 1915.
6) Cramer, Münchener med. Wochenschr. 1917.
7) Boenheim, Münchener med. Wochenschr. 1917.



fältigen Untersuchungen von Grote[1]) bei der Bevölkerung von Halle und Umgebung, die im allgemeinen zur Subazidität neigen soll, die Zahl der Hyperaziditäten auf Kosten der Achylien stark angestiegen ist.

Dass die jetzt vorwiegend vegetarische Kost die Subazidität begünstigen sollte, ist zwar mehrfach behauptet worden, aber sicher nicht zutreffend, weil nach den Untersuchungen von Adolf Schmidt nicht nur den animalen Nahrungsmitteln eine Spezifität des Salzsäurereizes zukommt, sondern weil, worauf auch Grote hinweist, die ausreichende Verdauung pflanzlicher Nahrungsstoffe in gleicher Weise das reichliche Vorhandensein freier Salzsäure im Magen erfordert. Grote meint daher, dass die einseitige Gemüsekost jetzt keinen Grund zum Versiegen der Salzsäureabscheidung geben könnte und dass eher angenommen werden müsste, dass die vorwiegend pflanzliche Nahrung ein weiteres Stimulanz zur Abscheidung vermehrter Salzsäure abgibt.

Nun liegen aber die Ernährungsverhältnisse in der Heimat doch in mancher Beziehung anders als im Felde; vor allem spielen psychische Reize aller Art und die Regellosigkeit der Nahrungszufuhr im Felde doch eine so wichtige und entscheidende Rolle, dass alle rein theoretischen Erwägungen und Reagensglasversuche wenig Gewicht haben. Wer im Trommelfeuer sein kärgliches, primitiv zubereitetes Mahl zu sich nimmt, verdaut ganz sicher nicht nach den Gesetzen der Physiologie. Ich möchte daher annehmen, dass sich die Sekretionsverhältnisse bei unseren an Strapazen und Kampf gewöhnten, dauernd in Unruhe und Erregung befindlichen Frontsoldaten gar nicht mit denen der heimatlichen Zivilbevölkerung vergleichen lassen können.

Meine eigenen Versuche im Felde, und zwar nur in Feldlazaretten, ergaben daher auch ein Bild, das wesentlich von den Ergebnissen Grote's abweicht.

Ich habe zunächst bei 84 magengesunden Soldaten die wegen kleiner Beschwerden (Bronchitis, Hernien, Fussleiden) oder wegen leichter Verwundungen im Lazarett aufgenommen waren, Magenuntersuchungen gemacht. Dabei ergab sich doch, dass eine grosse Anzahl aller Leute, die lange Zeit bei der kämpfenden Truppe gewesen waren, subazid waren, und zwar fanden sich unter 61 der für diese Statistik in Betracht kommenden Fälle 34 Subaziditäten. Als Durchschnittszahl ergaben sich übrigens ähnliche Zahlen wie bei der von Boettner untersuchten Zivilbevölkerung, nämlich freie HCl 11, Gesamtsäure 30. Die niedrigsten Werte waren für freie HCl 4, für die Gesamtsalzsäure 20. In 7 Fällen nur bestand eine bemerkenswerte Hyperazidität, in 20 Fällen waren die Sekretionsverhältnisse normale. Ferner fanden sich 11 mal mehr oder weniger erhebliche, durch Aufblähung und Röntgenbild sichergestellte Atonien.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Leuten, die wegen Magenschmerzen und Verdauungsbeschwerden im Lazarett lagen. Bei einem erheblichen Teil dieser Leute liess sich gar kein kranker Befund erheben, es handelte sich, wenn auch nicht immer um glatte Simulation,

1) Grote, Zeitschr. f. inn. Med. 1917.



so doch um Aggravationen rein funktioneller Gastralgien, eine Ansicht, die auch A. Schmidt[1]) u. a. zum Ausdruck gebracht haben. Bei einem kleineren Teil dieser Leute bestanden beträchtliche Hyperaziditäten, Subaziditäten waren sehr selten. Wieweit diese Hyperazidität dabei überhaupt als Ursache der Beschwerden betrachtet werden musste, ist deswegen nicht immer zu entscheiden gewesen, weil diese mässigen Grade von Hyperazidität erfahrungsgemäss von vielen Leuten beschwerdelos ertragen wurden. In einer Anzahl von Fällen konnte aber durch den Erfolg der Therapie bewiesen werden, dass tatsächlich die Hyperazidität die Ursache der Beschwerden gewesen ist. Untersucht man also den Magenchemismus nicht Magenkranker und beschwerdefreier Feldsoldaten, so findet man auffallend viel Subazidität, untersucht man dagegen die Sekretion magenkranker und über Schmerzen klagender Leute, so findet man viel Hyperazidität. Es kommt also ganz darauf an, welches Material für die Statistik verwandt wird.

Eine zweite Untersuchungsserie umfasste jene 32 Magendarmgesunde, lange in vorderster Lienie gewesenen Leute, bei denen auch die Pankreasfunktion systematisch geprüft worden war. Bei diesen Leuten lagen die Verhältnisse genau so: verhältnismässig viel Subaziditäten, sehr wenig und geringe Hyperaziditäten. Ganz besonders gross aber war die Subazidität in den 5 Fällen, in denen eine Pankreasinsuffizienz festgestellt wurde. Die Werte schwankten zwischen 10 und 30 für die Gesamtsalzsäure, und 0—8 für die freie HCl.

Bei diesen 5 Leuten bestand also das typische Bild der Achylia pancreatica, wie es A. Schmidt und Gross beschrieben haben: nur waren diese Leute völlig beschwerdefrei, was vielleicht auf die Abstumpfung zurückzuführen ist, die ja vielfach bei alten Feldsoldaten beobachtet werden kann. An sich ist also trotz der Bedeutung der Salzsäure des Magens als Reizstoff für die Pankreasfunktion (Cohnheim und Klee) die Anazidität des Magens sicher nicht die Ursache der Pankreasinsuffizienz. Denn sonst müsten ja viel mehr dieser Leute mit Anazidität eine Pankreasinsuffizienz gehabt haben! v. Noorden hat ja auch die vielfach bestätigte Tatsache sichergestellt (Ehrmann und Lederer, Gross u. a.), dass die Resorption im Darm auch bei Anazidität des Magens völlig normal bleiben kann. Das Entscheidende für das Wesen der Pankreasachylie ist vielmehr, dass nach den Untersuchungen von Oppler und Einhorn chronisch-dyspeptische Diarrhoen vorkommen, die an das Bestehen einer Achylia gastrica gebunden sind. Dass diese Erfahrungen dahin erweitert worden sind, dass auch bei atonischen Zuständen des Magens mit nur wenig veränderter chemischer Funktion, ja sogar bei völlig normaler Magenarbeit derartige gastrogenen Diarrhoen vorkommen (A. Schmidt, Schütz), ist bereits erwähnt. Auch die Arbeiten von Gross bestätigen diese Verhältnisse. Er sieht als Ursache der Durchfälle bei der Achylia gastrica die Achylia pancreatica an. Zwar kamen auch normale Pankreasleistungen vor, aber dann doch zumeist bei Pat. ohne Darmerscheinungen. Dagegen fand sich öfter eine

1) A. Schmidt, Verh. d. ärztl. Tagung in Cöln. 1916.



herabgesetzte Trypsinverdauung bei den mit Durchfällen verbundenen Achylien. Er hebt indessen ausdrücklich hervor, dass auch in einzelnen solcher Fälle mit Achylia gastrica und herabgesetzter, d. h. verzögerter Trypsinverdauung Diarrhoen fehlen. Man wird aber wohl annehmen müssen, dass, ohne dass es zu Diarrhoen kommt, doch irgendwelche funktionellen Darmstörungen notwendig sind, um bei einer bestehenden Achylia gastrica eine Pankreasinsuffizienz auszulösen. In diese Gruppe von Dyspankreatismus gehören diese 5 Leute mit Anazidität des Magensaftes ohne Durchfälle. Gerade durch den Mangel an Durchfällen unterscheiden sich diese ganz leichten Pankreasstörungen ohne subjektive Beschwerden von den schwereren mit subjektiven Klagen aller Art, deren Krankengeschichten hier wiedergegeben sind. Es kommt also noch ein zweites wichtiges Unterscheidungsmerkmal hinzu, nämlich das Fehlen der Magenschmerzen, die in den anderen Fällen stets vohanden waren. Derartige „Magenschmerzen" werden im Felde ausserordentlich oft beobachtet. Sie und das habituelle Erbrechen sind, wie Adolf Schmidt mit Recht sagt, geradezu ein Kreuz der Lazarette. Zweifellos sind die Mehrzahl dieser Magenschmerzen, wie bereits oben besprochen worden ist, hystero-nervöser Natur, ein kleinerer Teil auf Sekretionsanomalien zurückzuführen. Ich halte es aber doch für sehr wahrscheinlich, dass in einigen dieser Fälle noch eine dritte Möglichkeit hinzukommt, nämlich eine besondere Empfindlichkeit des Plexus solaris. Gerade die Permanenz und die Unabhängigkeit der Schmerzen von der Nahrungsaufnahme scheinen mir bei im übrigen nicht nervösen Individuen doch für diese Möglichkeit zu sprechen.

In allen von mir beobachteten Fällen funktioneller Pankreasinsuffizienz bestanden diese Schmerzen. Wenn auch zugegeben werden muss, dass sie in einigen Fällen auf Sekretionsanomalien des Magens bezogen werden können, so hat doch die oben wiedergegebene Untersuchung die auch sonst bekannte Tatsache bestätigt, dass in der Mehrzahl der Fälle mässige Sekretionsstörungen ohne subjektive Beschwerden vertragen werden können.

Wie der Zusammenhang zwischen Achylia gastrica und Dyspankreatismus ist, lässt sich schwer entscheiden und Vergleiche zwischen den Verhältnissen im Magen mit dem im Pankreas sind sicher, wie auch Heiberg betont, nicht unangreifbar. Von Faber wird auch bestritten, dass, wie Gross meint, hemmende nervöse Einflüsse auf das Pankreas in derselben Weise wie bei der Achylia gastrica einwirken. Wahrscheinlich bleibt aber wohl doch der veränderte chemische Mechanismus des Magens in irgend einer Beziehung, die wir eben noch nicht kennen, nicht ohne Einfluss auf die Pankreasfunktion. Versuche von Stepp und Schlagintweit haben gezeigt, dass zwar der normale und hyperazide Magensaft die Pankreassekretion in derselben Stärke wie das Erepsin zu erregen vermag, dass aber der anazide Magensaft wesentlich unwirksamer ist. Nach den bekannten und bereits zitierten Versuchen v. Noorden's liegen ja die Verhältnisse bei Menschen nicht so ganz einfach, und man kann sich immer wieder davon überzeugen, dass auch bei Anaziden normale Pankreasfunktionen vorkommen. Aber die hier



mitgeteilten Beobachtungen lehren doch in jedem Falle, dass andererseits das Zusammentreffen von Achylia gastrica und Dyspankreatismus gewisse Beziehungen haben.

Zwischen beiden Funktionsstörungen besteht auch noch ein weiterer Zusammenhang. Wie bereits erwähnt worden ist, steht nämlich die Steatorrhoe mehr im Vordergrund des klinischen Bildes als die Kreatorrhoe — im Gegensatz zu den organischen mit Erkrankungen der Gallenwege komplizierten Pankreasaffektionen. Dieser verschiedene Charakter der Verdauungsstörungen ist, wie auch bereits in der vorigen Arbeit besprochen ist, von Adolf Schmidt so gedeutet worden, dass bei den funktionellen Fällen mit Achylia gastrica bereits das wichtigste Stimulans der Trypsinbildung, die Magensalzsäure, ausgeschaltet ist, während in den anderen Fällen (Erkrankung der Gallenwege und organische Pankreasaffektionen) die Aktivität der Pankreaslipase geschädigt wird. Schmidt hat daraus die Regel abgeleitet, dass bei den leichten Erkrankungen der Drüse der Charakter der pankreatischen Störung der auslösenden Störung gleichsinnig gerichtet ist. Die Regel gilt natürlich nur da, wo bei einer funktionellen Pankreasinsuffizienz eine Achylia gastrica besteht, wie z. B. in Fall 4 und 5. In den anderen Fällen mit normaler Magenfunktion oder Hyperazidität ist das Verhältnis der Trypsinproduktionsstörung zur Fettresorptionsstörung viel schwankender.

Auch bei den vier Leuten, bei denen nach grösseren Strapazen und dann nach der Ruhe vergleichende Pankreasfunktionsprüfungen vorgenommen wurden, bestand, wie bereits erwähnt, bei der ersten Untersuchung eine erhebliche Subazidität. Nach 14 tägiger Ruhe hatte die Magentätigkeit und die Pankreasfunktion wieder ganz normale Verhältnisse. Also auch hier parallel zwischen Subazidität und Dyspankreatismus.

Diese Versuche bringen aber noch ein neues Moment. Sie zeigen nämlich, dass die Magensaftproduktion und die Bauchspeichelproduktion durch körperliche Arbeit, wahrscheinlich wohl auch durch psychische Traumen, in gleicher Weise herabgesetzt, durch Ruhe angeregt werden. Für die Magensaftproduktion ist ja diese Tatsache schon vielfach behauptet worden. Für die Bauchspeichelproduktion ist sie neu. Diese ausserordentlich wichtige Relation ist aber nicht nur für die Aetiologie der funktionellen Pankreasinsuffizienz, sondern auch für ihre Therapie bedeutsam.

Die erhöhte Darmperistaltik, die bei fast allen Patienten mit gröberen Funktionsstörungen bestand, ist übrigens an sich kein Grund für die Herabsetzung der Fermentwirkung, wie es von manchen Seiten behauptet worden ist. Denn von Gross und Koslewski ist die Beobachtung gemacht worden, die ich auch nur bestätigen kann, dass gerade bei Durchfällen die tryptische Kraft des Stuhls eher etwas vermehrt ist. Dass die Gesamtmenge des Pankreassaftes dabei vermehrt sein kann, soll nicht bestritten werden, ja ist sogar nach dem Wohlgemuth'schen Gesetz der Wechselbeziehungen zwischen Quantität und Qualität nicht unwahrscheinlich. Mehrfach ist bereits erwähnt worden, dass die Diarrhoen vorwiegend gastrogenen Ursprungs waren. Wieweit sie aber bei denjenigen Patienten, die eine ganz normale Magentätigkeit hatten, aber



ausgesprochene thyreotoxische Symptome aufwiesen, thyreogen waren oder zum mindesten durch den Thyreoidismus unterstützt wurden, wird schwer zu entscheiden sein.

Technisch darf nicht unerwähnt bleiben, dass in denjenigen Fällen, in denen heftigere Durchfälle bestanden, die Schmidt'sche Kernprobe natürlich nicht ausgeführt werden konnte. Aber in fast allen Fällen gelang es doch sehr bald eine Darmtätigkeit zu erzielen, die die Kernprobe nach den Schmidt'schen Vorschriften ermöglichte.

Worin unterscheidet sich nun diese funktionelle Insuffizienz von den Sekretionsstörungen bei organischen Erkrankungen, vor allem bei den benignen Pankreatitiden, die in der vorigen Arbeit ausführlich beschrieben wurden? Von Heiberg (l. c.) und Faber[1]) wird überhaupt bezweifelt, dass es eine mehr als nur vorübergehende rein funktionelle Insuffizienz gibt und ein Vergleich zwischen Magen und Pankreas abgelehnt. Gewiss lassen sich zwischen den Erkrankungen des Magens und der Bauchspeicheldrüse bei ihrem in so wesentlichen Zügen abweichenden Bau keine Analogien ziehen, aber für die funktionellen Sekretionsstörungen trifft doch dieses Bedenken nicht zu. Im übrigen soll garnicht bestritten werden, dass bei dem einen oder anderen dieser Fälle neben den Funktionsstörungen auch möglicherweise noch eine leichte organische Läsion bestanden haben kann. Aber die funktionelle Störung war doch die Hauptsache und beherrschte das klinische Bild. Dafür sprechen fünf Umstände:

1. Die Aetiologie. Den akuten und chronischen Erkrankungen gehen, wie auch die von mir in der vorigen Arbeit mitgeteilten Fälle zeigen, Infektionen voraus, oder es waren Traumen vorangegangen, oder es bestehen schliesslich Zeichen einer mehr oder weniger ausgedehnten Gefässsklerose. Diese drei wichtigsten ätiologischen Momente waren aber bei den funktionellen Störungen nie vorhanden. Sie waren in der Mehrzahl der Fälle gastrogen, in einer Zahl thyreogen oder neurogen.

2. Der Beginn und der Verlauf. Bei den akuten Entzündungen treten immer sehr charakteristische überaus heftige Schmerzen auf, bei den funktionellen Störungen nie. Es kommt nur zu Magendrücken oder geringfügigen uncharakteristischen diffusen Leibschmerzen. Nun fehlen allerdings auch bei chronischen Pankreatitiden vielfach stärkere Schmerzen, worauf u. a. auch Umber[2]) hinweist. Aber dann wird der Verlauf des Leidens sehr bald die Entscheidung bringen können. Denn die funktionellen Sekretionsstörungen haben durchweg, wir die oben mitgeteilten Krankengeschichten zeigen, eine gute Prognose und die Insuffizienz lässt sich in relativ kurzer Zeit deutlich beeinflussen. Bei den organischen Erkrankungen dagegen ist das nicht der Fall. Es kommt zwar hier und da zu Besserungen, auch zu vorübergehenden erheblichen Remissionen, aber nicht zu einer dauernden Restitutio ad integrum.

3. Während bei organischen Erkrankungen des Pankreas, bei denen die Drüse nur einigermassen schwer betroffen ist, die Kernprobe stets

1) Faber, Ergebnisse der inneren Medizin. 1910.

2) Umber, Erkrankung des Pankreas im Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Staehelin.



mehr oder weniger positiv ist, ist sie bei funktionellen Erkrankungen, worauf Schmidt besonders hinweist, vorübergehend negativ, wie das auch aus meinen Fällen hervorgeht. Bemerkenswert ist auch bei den funktionellen Insuffizienzen eine gewisse Inkonstanz im Ausfall der Probe.

4. In einigen Fällen von funktioneller Insuffizienz wenigstens zeigen auch die Fermente in ihrer Aktivität ein sehr schwankendes Verhalten, was bei den organischen Erkrankungen nicht der Fall ist. Dabei kommt es aber immer nur zu einer Verminderung der Trypsinbildung, niemals zu einem völligen Fehlen wie bei organischen Erkrankungen, ein Unterschied, den auch Gross hervorhebt. Schliesslich stehen in den Fällen mit Achylia gastrica die Kreatorrhoen mehr im Vordergrund als die Steatorrhoen, was bei den organischen Fällen meist deswegen nicht der Fall ist, weil bei ihnen wenigstens in einer grossen Anzahl von Fällen eine Erkrankung der Gallenwege besteht. Ueberhaupt ist der mangelnde Ikterus, das Fehlen der Druckempfindlichkeit von Galle und Leber, das Verhalten des Gallenfarbstoffs im Urin, kurz der Nachweis, dass Leber und Gallenwege nicht mitbetroffen sind, ein sehr wichtiges differentialdiagnostisches Moment, obgleich natürlich nicht geleugnet werden kann, dass es auch Fälle von vorwiegend benigner Pankreatitis gibt, bei denen die Gallenwege und die Leber völlig unbeteiligt sind.

5. Schliesslich spricht der dauernde Erfolg der Pankreontherapie, was auch A. Schmidt hervorhebt, für eine funktionelle Störung. Bei organischen Erkrankungen wird wohl auch unter dem Einfluss von Pankreaspräparaten hier und da eine Besserung beobachtet, nie aber ein dauernder Erfolg. Manche Autoren, so vor allem Umber (l. c.), bestreiten überhaupt einen nennenswerten Einfluss der üblichen Pankreontherapie auf die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

Die Prognose ist, wie bereits erwähnt, und wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, immer günstig. Die Insuffizienz wurde in fast allen Fällen völlig gehoben, womit auch alle subjektiven und objektiven Folgen des Leidens schwanden. Nur in zwei Fällen blieb eine geringe partielle Funktionsstörung zurück, die das Befinden der Patienten aber nicht allzu sehr beeinträchtigte.

Die Behandlung muss in erster Reihe in Ruhe und Schonung bestehen. Wie wichtig diese Momente sind, ist oben auseinandergesetzt worden. In manchen Fällen wurde schon allein durch Bettruhe und leichte Nervina ein entschiedener Erfolg angebahnt. Daneben ist natürlich eine kausale Therapie soweit wie möglich anzubahnen; so müssen bei den gastrogenen Formen zweifellos vor allem Magensekretionsstörungen beseitigt werden. Spezifisch wirkt zweifellos das Pankreon. Nur muss es in sehr grossen Dosen zugeführt werden, wie auch Umber bei der Behandlung der chronischen Pankreaserkrankungen hervorhebt. Ob andere Pankreaspräparate noch leistungsfähiger sind, konnte ich bisher nicht entscheiden, da sie mir nicht zugänglich waren. Auf Pilokarpin, das von Kern und Wiener[1]) in den von ihnen beschriebenen Fällen sehr Gutes

1) Kern und Wiener, Deutsche med. Wochenschr. 1913.

geleistet haben soll, habe ich ganz verzichtet und glaube auch in Zukunft auf Pilokarpin aus praktischen und theoretischen Gründen, auf die hier einzugehen zu weit führen würde, entbehren zu können.

Eine wichtige Rolle bei der Behandlung spielt natürlich auch die Diät. Dieser Punkt bedarf noch einer besonderen Besprechung.

Selbstverständlich muss man zunächst die Zufuhr schwer resorbierbarer Fette und schwer assimilierbarer Eiweissstoffe beschränken. Aber sobald die darniederliegende Sekretionstätigkeit wieder angeregt ist, kann man nach meinen Erfahrungen viel rascher, als man zunächst glauben würde, zu einer normalen Ernährung übergehen, sofern sie nur darmschonend ist und die Sekretionsstörungen des Magens nicht begünstigt. Denn, wie ich glaube, spielt neben allen nervösen thyreogenen und gastrogenen Ursachen auch die Art der Ernährung, wenigstens jetzt während des Krieges, als eine nicht zu unterschätzende Rolle. Aus den Versuchen Pawlow's und seiner Schüler wissen wir ja, dass sich wenigstens im Hundeversuch die Menge und die Aktivität des Bauchspeichels nach der verabfolgten Nahrung richtet. Manche Pflanzenfresser haben nach den Untersuchungen von Walther[1]) infolge zweckmässiger Anpassung überhaupt kein tryptisches Ferment im Bauchspeichel. Diese Anpassung an die Ernährung wird zwar von Rosenberg[2]), Lombroso[3]), Bompiani[4]) und Rinaldini[5]) bestritten, wird aber durch die Untersuchungen von Wohlgemuth[6]) und Holsti[7]) sehr wahrscheinlich gemacht. Wohlgemuth und Holsti haben gezeigt, dass die kleinsten Mengen Pankreassaft von den echten Fetten, sehr viel grössere von Reis, Graupen und Brot hervorgerufen werden. Nun haben allerdings Ellinger und Cohn[8]) und Glaessner und Popper[9]) genau entgegengesetzte Verhältnisse gefunden, scheinen aber wie Holsti hervorhebt, doch teils aus ihren eigenen Versuchen unberechtigte Schlüsse gezogen zu haben, teils an den verschiedenen Versuchstagen so verschiedene Nahrungsmittel verwendet zu haben, dass jeder Vergleich in Bezug auf Quantität und Kaloriengehalt unmöglich ist. Zweifelhaft bleibt nur, wie diese spezifische Pankreassekretion von den verschiedenen Nahrungsmitteln ausgelöst wird. Die Pawlow'sche Schule hält die Menge der Pankreassekretion, die durch die verschiedenen Nahrungsmittel hervorgerufen wird, von der Intensität der Magensaftabsonderung abhängig. Die Kohlehydrate sollen darum die lebhafteste Pankreassekretion erregen, weil sie auch die lebhafteste Magensaftabsonderung verursachen, eine Anschauung, der auch Wohlgemuth beitritt. Indessen ist die Frage, wie der Magensaft auf die Zufuhr von Kohlehydraten reagiert, noch nicht ganz geklärt, denn nach den

1) Walther, zit. nach Pawlow, Ergebn. d. Phys.
2) Rosenberg, Oppenheim, Biochemie. 1910.
3) Lombroso, Arch. f. exper. Path. u. Ph. 1907.
4) Bompiani, ref. im Korresp.-Bl. 1912.
5) Rinaldini, ref. im Korresp.-Bl. 1912.
6) Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1907.
7) Holsti, Arch. f. klin. Med. 1913.
8) Ellinger-Cohn, Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 45.
9) Glaessner-Popper, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 44.



Untersuchungen von Bickel[1]) rufen die echten Kohlehydrate überhaupt keine nennenswerte Sekretion von Magensaft hervor. Holsti glaubt im Gegensatz zu den Arbeiten aus dem Pawlow'schen Laboratorium, dass die zweifellos reichlichere Sekretion von Pankreassaft nach Kohlehydratzufuhr zum grössten Teil ohne Vermittlung des Magensaftes zustandekommt. Aber wie auch die vermehrte Pankreassekretion nach Kohlehydratzufuhr zustandekommen mag, in jedem Falle wird nach den Arbeiten von Wohlgemuth mit zunehmender Menge die Aktivität der Fermente herabgesetzt. Gelingt es also durch Fett und gut assimilierbare Eiweissstoffe einen zwar quantitativ spärlicheren, aber dafür konzentrierteren Pankreassaft zu produzieren, so wird den Patienten vielfach mehr als mit einer Schonungstherapie geholfen sein, mit der man ja auch sonst funktionelle Störungen zu heilen pflegt. Das „Training" der Drüsen zu konzentrierterer wirksamerer Arbeit scheint mir daher eine wichtige Aufgabe in der Behandlung zu sein und war auch in der Tat nach meinen Erfahrungen durchaus erfolgreich.

Die Bedeutung der funktionellen Sekretionsstörung — nicht nur für die Kriegspathologie — besteht also in der wichtigen Tatsache, dass bei gewissen Dispositionen, in erster Reihe bei Anazidität des Magensaftes, dann bei Thyreoidismus und allgemeiner nervöser Reizbarkeit das Pankreas funktionell versagt. Das Bindeglied zwischen dieser gastrogenen, neurogenen und thyreogenen Disposition und der Pankreasstörung scheint die besondere Art der Ernährung zu sein. So richtig es ist, dass in sehr vielen Fällen von Anazidität des Magens die Pankreasfunktion ungestört ist, so wahrscheinlich ist es doch auf der anderen Seite, dass dieses Gleichgewicht durch Ernährungsschäden, wie sie jetzt im Kriege u. a. unvermeidlich sind, gestört werden kann. In manchen dieser Fälle mag es zu gastrogenen Diarrhoen kommen, in anderen zu weniger groben, aber immerhin ausreichenden Funktionsstörungen des Darmes. Und diese Darmerkrankungen sind eben das, was die funktionelle Pankreasstörung bei gleichzeitiger Achylia gastrica auslöst und unterhält.

So ist an sich schon durch mannigfache Umstände das Pankreas zu einem Locus minoris resistentiae geworden. Da die in der vorigen Arbeit mitgeteilten Erfahrungen überdies zeigen, dass das Pankreas, vielleicht weil es eben in vielen Fällen funktionell geschädigt ist, häufiger als sonst durch aszendierende und metastatische Infektionen erkrankt, dürften wohl diese funktionellen Störungen der Bauchspeicheldrüse auch in der Klinik der Kriegskrankheiten eine grössere Beachtung beanspruchen, als ihnen bisher entgegengebracht worden ist.

1) Bickel, Oppenheim, Biochemie. Bd. 3.

(Der Redaktion eingereicht im Dezember 1917.)



XIV.

Aus der physiologisch-chemischen Abteilung des städt. Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin.

Versuche über die pharmakologischen Eigenschaften der Brenzkatechinmonoazetsäure.

I. Mitteilung.

Von

H. Boruttau in Berlin.

Dass der Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und der physiologischen Wirkung organischer Verbindungen nicht so einfach ist, wie man ihn sich vielfach vorgestellt hat, ist eine Wahrheit, die sich unter dem Zwange der Tatsachen allmählich Bahn bricht[1]). Welcher Atomgruppe einer neugewonnenen Verbindung überwiegender Einfluss zukommt, lässt sich nicht immer mit Sicherheit voraussagen, und wenn auch Wirkungsverstärkung oder Entgiftung durch bestimmte Additionen oder Substitutionen die Regel zu bilden scheint, so ist die organische Arzneimittelsynthese nicht arm an Ueberraschungen geblieben; vor allem sind auch Stoffe nur einseitig geprüft und verwendet worden, denen nach genauerer Betrachtung ihrer Konstitution und im Lichte späterer Erfahrungen bisher nicht verwertete Eigenschaften zukommen mussten. Hierher scheint nach Untersuchungen, über deren bisherige Ergebnisse berichtet werden soll, die Brenzkatechinmonoazetsäure mit ihren Derivaten zu gehören. Dieser Körper, auch als Orthooxyphenoxyessigsäure, weniger richtig als Brenzkatechinglykolsäure bezeichnet (2), $C_8H_8O_4$, steht, wie ihr Formelbild

$$C_6H_4\begin{cases}OH\\OCH_2\cdot COOH\end{cases}$$

zeigt, sowohl dem Brenzkatechin, als auch dem Guajakol, dem Monomethylester des Brenzkatechins, nahe. Anderseits verhält sie sich zum Guajakol wie die Salizylsäure zum Phenol, wobei der Unterschied zu beachten wäre, dass die Karboxylgruppe mit dem Benzolkern nicht direkt, sondern durch Vermittlung der CH_2-Gruppe gekuppelt ist. Mit der Salizylsäure teilt sie die Eigenschaft[2]), in Wasser gelöst mit Eisenoxydsalzen Tiefviolettblaufärbung zu geben.

1) Vgl. dazu Heffter's Diskussionsbemerkung in den Berichten der Deutschen pharmazeutischen Gesellschaft. Jahrg. 26. H. 7. S. 407.

2) Ueber ihre chemischen Eigenschaften vergl. Beilstein's Handb. II. Ergänzbd. S. 551.

Ihr Natriumsalz, seit Jahren als Guajazetin im Handel, ist als ungiftiges Guajakolderivat aufgefasst, bisher vorwiegend im Sinne der Kreosotbehandlung der Lungenphthise verwendet worden. Ueber günstige Erfolge in dieser Hinsicht haben Ende der 90er Jahre J. Strauss in Paris sowie Kubasta und Bass in Wien berichtet. Letzterer hat auch Selbstversuche[1]) angestellt, in denen er Stickstoffspeicherung und Körpergewichtszunahme beobachtete, die er auf Appetitsteigerung zurückführt, die auch bei Lungenkranken auf Darreichung des Mittels beobachtet wurde. Ferner fand er, dass er das Mittel im Harn wieder ausschied, aus dem durch Aether ein Körper sich ausziehen liess, der die Violettfärbung mit Eisenchlorid gab, und als Natronsalz kristallisierte. Tierversuche hat Di Bartolo[2]) angestellt; er fand, dass man Hunden bis zu 2—3 g Guajazetin ohne Schaden geben kann; dass dabei schnell Hyperleukozytose ohne Veränderung der Zahl und Eigenschaften der roten Blutzellen eintritt. Auf die Ausscheidung von Harnstoff, Chlor und Phosphorsäure fand er die Verbindung ohne Einfluss; dagegen sah er die Harnsäureausscheidung stets vermehrt. Normale Körpertemperatur wurde in seinen Versuchen nicht beeinflusst; bei künstlich erzeugtem Fieber wurde eine maximale Herabsetzung um 1° auf 3—4 Stunden Dauer gesehen.

Meine Versuche erstrecken sich ausser auf die freie Säure, die ich, wo es ihre Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser erforderlich machte, in das leichter lösliche Natriumsalz übergeführt habe, bis jetzt hauptsächlich auf folgende Verbindungen: das Kalziumsalz der Brenzkatechinmonoazetsäure[3]) $(C_6H_4OHCH_2COO)_2\,Ca$, die Phenetidinverbindung, d. h. das Brenzkatechinmonoazetparaphenetidin

$$[C_6H_4]\begin{matrix}OH\\OCH_2\end{matrix}\cdot CO\cdot NH\cdot[C_6H_4]OC_2H_5$$

das durchaus dem Paraazetphenetidin oder Phenazetin entspricht, in kaltem Wasser fast unlösliche, in heissem Alkohol leichtlösliche, bei 150° schmelzende Kristallblättchen darstellt[4]), endlich das dem Azetanilid oder Antifebrin entsprechende Brenzkatechinmonoazetanilid $C_6H_4OH.CH_2CO.NH.C_6H_5$

$$\overset{OH}{[C_6H_4]}OCH_2\cdot CO\cdot NH\cdot[C_6H_5]$$

welches in kaltem Wasser ganz unlöslich, in Alkohol schwerlöslich ist und den Schmelzpunkt bei 165° besitzt[5]).

1) Wiener med. Wochenschr. 1900. Nr. 5. S. 221.

2) Archivio di farmacologia. 1899. S. 471.

3) Von der chemischen Fabrik und Serumwerk „Bram" in Leipzig unter dem Namen „Calcibram" in den Handel gebracht.

4) Von der nämlichen Fabrik zuerst hergestellt und als „Bramazetin" bezeichnet.

5) Von der genannten Firma als „Bramanilid" bezeichnet.



Zunächst wurde das Verhalten der Verbindungen im Stoffwechsel des Menschen, Hundes und Kaninchens untersucht. Um die Ausscheidung im Harn verfolgen zu können, bedarf es der Möglichkeit quantitativer Bestimmung der Brenzkatechinmonoazetsäure im letzteren. Da die freie Säure (rhombische Kristallblättchen, bei 131° schmelzend) in Aether löslich ist, was bereits zu ihrer Ausschüttelung aus dem Harn benutzt wurde, s. oben, aber auch in Alkohol, und wie ich festgestellt habe, in Essigäther, dagegen fast unlöslich in Petroleumäther, lag es nahe, zu obengenannter Aufgabe die Methoden zu benutzen, die sich im Laufe der Zeit für die quantitative Bestimmung der Salizylsäure eingebürgert haben, die aber gerade für den Harn bis jetzt keine völlig befriedigenden Ergebnisse geliefert haben[1]). In der Tat genügt es, den angesäuerten, event. eingedampften Harn mit Alkohol zu extrahieren und den Rückstand des alkoholischen Extraktes mit Aether zu erschöpfen, um als Rückstand des Aetherextraktes Kristallnadeln zu erhalten, welche sich in warmem Wasser unter vorsichtiger tropfenweiser Zugabe stark verdünnter Lauge oder Sodalösung auflösen. Diese wässrige Lösung wird mit so viel verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, als die blauviolette Färbung noch zunimmt, dann auf das ursprüngliche Harnvolumen oder ein Vielfaches davon gebracht und durch Vergleich mit einer 10 mg Brenzkatechinmonoazetsäure auf 100 ccm haltenden, frisch mit Eisenchlorid versetzten Testlösung kolorimetrisch untersucht. Ist bei Kaninchenharn die Gegenwart störender Substanzen wie Milchsäure zu befürchten, so muss vor dieser Behandlungsweise mit Blei gefällt und der Bleiüberschuss des Filtrats mit Schwefelsäure beseitigt werden.

Während, wie gleich berichtet werden wird, beim Menschen und beim Hunde die Säure überwiegend als solche ausgeschieden zu werden scheint, wurde bei der Bestimmung im Kaninchenharn nach der geschilderten Methodik ein beträchtlich geringerer Gehalt gefunden, als der verabreichten Menge entsprach; dagegen näherte sich der Wert dieser letzteren, wenn der Harn vor der Analyse mit 5 pCt. seines Volumens starker Salzsäure gekocht war. Statt dieses mit dem Harn selbst vorzunehmen, kann dieser auch angesäuert mit Essigäther extrahiert und der Rückstand des Extraktes mit HCl gekocht werden. Erschöpfung mit Aether gibt dann höhere Werte als ohne voraufgehende Spaltung. Diese Erfahrung und die Untersuchung der Spaltungsprodukte, über deren Ergebnisse nach völliger Beendigung berichtet werden soll, hat es sichergestellt, dass wenigstens beim Pflanzenfresser Paarung der Säure mit Glykokoll zu einer der Salizylsäure entsprechenden Doppelverbindung stattfindet. Dagegen hat sich Erhöhung des Gehalts an gepaarten Schwefelsäuren auch nach Einführung grösserer Dosen niemals gefunden, womit also ein grundsätzlicher Unterschied vom Verhalten des Brenzkatechins sowohl als auch des Guajakols gegeben wäre, welche beiden Phenole bekanntlich durch Bindung an Schwefelsäure und Glukuronsäure

1) Siehe U. Mosso, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 26. S. 267. 1890. Bondzynsky, ebenda, Bd. 38. S. 88. 1897. Bonanni, Bollet. Accad. med. Roma, 1900. S. 135.



im Organismus entgiftet werden, sofern ihr Ueberschuss nicht zu gross ist[1]). Auch eine erheblichere Vermehrung gepaarter Glukuronsäuren oder Auftreten solcher, wenn vorher nicht vorhanden, habe ich nach den therapeutisch in betracht kommenden Dosen nicht konstatieren können. Abspaltung von Brenzkatechin im Organismus erscheint nicht wahrscheinlich, da solches in vitro aus der Säure auch erst durch Alkalien bei hoher Temperatur erfolgt. Uebrigens teilen die Lösungen ihrer Salze und der sie enthaltende Harn mit dem Brenzkatechin die Reaktion, alkalische Silberlösung schon in der Kälte und intensiv beim Erwärmen zu reduzieren.

Im Selbstversuche wurden abends 2 g des Kalksalzes gleich 1,786 g Brenzkatechinmonoazetsäure eingenommen und der Harn der beiden nächsten 24 Stunden gesammelt. Im Harn der ersten 24 Stunden wurden mit dem beschriebenen Verfahren 1,750 g Brenzkatechinmonoazetsäure bestimmt; im Morgenharn der zweiten 24 Stunden war auf Eisenchloridzusatz keine Spur von Färbung mehr zu erhalten. In einem zweiten gleichartigen Versuch trat sie noch spurweise auf; in dem Gesamtharn der ersten 24 Stunden waren 1,680 g Brenzkatechinmonoazetsäure bestimmt worden. Gepaarte Glukuronsäuren waren nie nachweisbar; das Verhältnis der gepaarten zur freien Schwefelsäure nach Baumann, im ersten Versuch bestimmt, war gleich 1 : 12,7; also völlig normal. Ueber das Verhalten des Harns zu zugesetzter Harnsäure siehe weiter unten. Diese Versuche weisen also auf eine schnelle und vollständige Ausscheidung der Verbindung mit dem Harn in unverändertem Zustande beim Menschen hin.

Beim Hunde und Kaninchen wurde ausser der Ausscheidung der Brenzkatechinmonoazetsäure selbst diejenige des Gesamtstickstoffs im Harn, der Harnsäure (beim Hund), der gepaarten Glukuronsäuren, der freien und gepaarten Schwefelsäure verfolgt, wovon im folgenden je ein Beispiel ausführlicher dargestellt ist.

1. Teckelhündin von 3,2 kg, gemischtes Futter; am 13. Oktober 1917 in den Stoffwechselkäfig gebracht. Am 15. Oktober morgens 2 g brenzkatechinmonoazetsaures Kalzium per os. Harn jeden Morgen gemessen und Analysenproben angesetzt.

Tabelle I.

Oktober	13.	14.	15.	16.	17.	18.
Harnmenge in ccm	350	180	300	500	800	350
Gesamt-N in g	7,06	6,17	2,16	2,58	2,71	4,00
Harnsäure in g	0,0265	0,0242	0,0428	0,084	0,1512	0,045
Brenzkatechinmonoazetsäure in g	—	—	1,50	0,30	—	—
Gepaarte Glukuronsäuren	reichlich	mässig	mässig	reichlich	mässig	mässig
Schwefelsäurequotient A/B	—	—	1 : 10	1 : 11	—	—

1) Siehe Boruttau und Stadelmann, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 91. S. 42. 1907. Daselbst ausführliche Literatur über Resorption und Ausscheidung des Guajakols.



Die Ausscheidung ist also auch hier in 48 Stunden vollständig, zum grössten Teil bereits in den ersten 24 Stunden erfolgt, auch hier ohne Paarung, nach Ausweis des Schwefelsäurequotienten und der Tollens'schen Naphthoresorzinprobe, die, bei dem Versuchstier, das den Zeitumständen entsprechend stark kohlenhydrathaltige Nahrung erhielt, von vornherein stets positiv ausfiel und durch die Einführung der Brenzkatechinmonoazetsäure nicht wesentlich verstärkt wurde; allerdings handelt es sich nicht um sehr grosse Mengen der Verbindung; es können die mehrfachen Mengen auf das Körpergewicht gegeben werden, ohne zu schaden, wobei auch bei Mensch und Hund teilweise Paarung mit Glukuronsäure stattfindet, wie wir sie beim Kaninchen erwähnen werden. Bemerkenswert ist die Vermehrung der Harnsäureausscheidung am Tage der Verabreichung und dem darauffolgenden. Hierin wirkt die Verbindung der Salizylsäure entsprechend. Während letztere aber in kleineren Dosen auf die Gesamt-N-Ausscheidung ohne Einfluss ist, in grösseren die Eiweisszersetzung steigert, finden wir hier eine auffällige Verminderung des Gesamtstickstoffs, die nicht auf die Einsperrung und damit verbundene Minderaufnahme von Nahrung zu beziehen ist, da das Tier sich vorher bereits dreimal 24 Stunden im Käfig befunden hatte, täglich dieselbe Nahrungsmenge erhielt und auf die Einführung der Substanz keine Verminderung des Appetits zeigte: von dem betreffenden Tage ab steigt die Menge des ausgeschiedenen Gesamt-N wieder an. Dafür, dass eine Wirkung der Verbindung auf den Eiweissstoffwechsel im Spiele ist, spricht, dass dieselbe Erscheinung in zwei von drei Kaninchenversuchen ebenfalls deutlich auftrat. Beispiel:

Tabelle II.

Kaninchen von 1125 g erhält am 11. Oktober 2,0 g brenzkatechinmonoazetsaures Kalzium per os.

Oktober	7. bis 10.	11. bis 13.	14. bis 15.	16.	17.	18.	19.
Harnmenge in ccm	500	120	40	30	100	40	50
Gesamtstickstoff in g	1,07	0,054	0,097	0,049	0,235	0,153	0,235
Derselbe pro Tag	0,357	0,018	0,048	0,049	0,235	0,153	0,235
Brenzkatechinmonoazetsäure frei	—	0,420	0,267	0,030	0,033	Spuren	—
Brenzkatechinmonoazetsäure insges.	—	0,600	0,321	0,060	0,060	0,030	—
Gepaarte Glukuronsäuren	—	reichlich	reichlich	mässig	mässig	mässig	—
Schwefelsäurequotient	1 : 100	1 : 75	1 : 73	1 : 200	1 : 53	1 : 171	—

Ich bin damit beschäftigt, das Verhalten des N-Stoffwechsels unter der Wirkung längerdauernder Zufuhr von Brenzkatechinmonoazetsäure zu untersuchen, und werde seinerzeit darüber berichten. Hier sei noch erwähnt, dass in keinem der berichteten Versuche Vorhandensein der Verbindung in den Fäzes konstatiert wurde, sie wurde also vollständig resorbiert; dass dies beim Kaninchen langsamer erfolgt als beim Menschen und Hund, und infolgedessen die Ausscheidung sich auch sehr in die Länge zieht, hängt wohl mit den Verhältnissen des Magendarmkanals dieser Tiere (ständige Füllung des Magens usw.) zusammen.



Wenn die Phenetidin- und die Anilinverbindung der Säure resorbiert und im Organismus gespalten werden, so ist zu erwarten, dass die Säure im Harn erscheint und durch die Eisenchloridreaktion nachgewiesen werden kann: dies ist, wie einige Selbstversuche zeigten, der Fall, und zwar wird innerhalb 48 Stunden der grösste Teil der im Phenetidid und Anilid enthaltenen Brenzkatechinmonoazetsäure ansgeschieden; auf Einnahme von 1 g des Phenetidids, das 0,5545 g der Säure entspricht, fand ich im Harn der nächsten 48 Stunden 500 mg derselben wieder; am dritten Morgen war nur ganz schwache Eisenchloridreaktion nachweisbar. Auf Einnahme von 1 g des Anilids, das 0,6486 g der Säure entspricht, wurden im Harn der nächsten 48 Stunden 580 mg derselben wiedergefunden; der Harn des dritten Morgens gab keine Eisenchloridreaktion mehr.

Ein Kaninchen von 1170 g erhielt am 14. Oktober 2 g Brenzkatechinmonoazetsäure-p-Phenetidid per os: es schied aus:

Tabelle III.

Oktober	13. bis 14.	15.	16.	17.	18.	19.	20. bis 21.
Harnmenge in g	200	140	120	80	50	40	150
Gesamtstickstoff in g	0,688	0,315	0,282	0,278	0,259	0,824	0,803
Derselbe pro Tag	0,344	0,315	0,282	0,278	0,259	0,824	0,401
Brenzkatechinmonoazetsäure frei	0,200	0,280	0,060	0,010	Spuren	Spuren	Spuren
Gepaarte Glukuronsäuren	mässig	wenig	sehr mässig		s. mäss.	mässig	wenig
Schwefelsäurequotient	1 : 30				1 : 30		

Die Herabsetzung der Stickstoffausscheidung ist auch hier merklich, wenn auch weniger als beim Kalksalz, entsprechend verzögerter Ausscheidung und vermutlich ihr zugrundeliegender Abspaltung der Brenzkatechinmonoazetsäure.

Ein anderes Kaninchen von 1314 g erhielt am 24. Oktober 2 g Brenzkatechinmonoazetsäureanilid; es schied aus:

Tabelle IV.

Oktober	23.	24.	25.	26.	27. bis 28.	30.10. bis 2.11.
Harnmenge in ccm	50	100	50	100	150	200
Gesamtstickstoff in g	0,500	0,270	0,37	nicht bestimmt		
Verhalten mit $FeCl_3$	—	starke Dunkelf.	starke Dunkelf.	starke Dunkelf.	Dunkelf.	Spur Dunkelf.

Das Verhalten ist also das gleiche wie beim Phenetidid.

Der Harn der Versuchstiere war niemals eiweisshaltig; auch bei Dosen bis zu 5 g der Säure pro kg Körpergewicht wurden niemals Anzeichen von Nierenreizung gesehen. Sie wirkt auch, wie ich an der Rachenschleimhaut vom Frosch konstatieren konnte, nicht in der Weise desquamierend, wie das von der Salizylsäure ungeachtet ihrer gleichfalls so geringen Wasserlöslichkeit bekannt ist.

Wenn also ihr und ihrer Verbindungen Verhalten im Stoffwechsel neben Analogien (vollständige Ausscheidung ohne zerstört zu werden,

Harnsäureausscheidung vermehrende Wirkung) auch weitgehende Unterschiede von der Salizylsäure darbietet, so war, angesichts der bei der Anwendung in der Phthiseotherapie früher oft berichteten günstigen Wirkung auf das Fieber, experimentelle Untersuchung in dieser Richtung im Lichte der neuen Lehre vom Fieber und Mechanismus antithermischer Arzneiwirkung sehr erwünscht.

Bekanntlich wirken nach den Untersuchungen von Gottlieb[1]) im Verlauf der Wärmestichhyperthermie beim Tier Antipyrin und Morphin energischer antithermisch als Chinin und Salizylsäure: Schmiedeberg[2]) hat die ersteren auch als Fiebernarkotika bezeichnet; sie setzen, wie besondere Versuche Gottlieb's u. a. gezeigt haben, die Erregbarkeit und Funktion der wärmeregulierenden Zentren herab, während das Chinin, das beim Gesunden gar keine Wirkung auf die Körpertemperatur hat, die Wärmebildung herabsetzt, die Wärmeabgabe dagegen im Beginn seiner Wirkung sogar steigert! [Gottlieb[3]); Krehl und Matthes[4]); Stühlinger[5]).] Die Salizylsäure hält im ganzen die Mitte zwischen Antipyrin und Chinin; und dem ersteren und den eigentlichen Narkotizis steht noch näher die Azetylsalizylsäure, deren sedative Eigenschaften wohl zu ihrer ausserordentlichen Verbreitung in der Therapie zahlreicher heterogener Krankheitszustände das meiste beigetragen haben. Sie setzt nach Bondi und Katz[6]) die Hirnstichhyperthermie beträchtlich herab. Ich habe nun in einigen Versuchen gefunden, dass dies auch für die Brenzkatechinmonoazetsäure zutrifft. Bei der Ausführung des Wärmestichs am Kaninchen hielt ich mich durchaus an die von Aronsohn und Sachs[7]) sowie von Gottlieb gegebenen Anweisungen und führe hier das Protokoll eines Doppelversuchs an, bei welchem von zwei operierten Kaninchen auf der Höhe der Hyperthermie das eine 1 g des Kalksalzes per os, das andere 0,5 g des Natronsalzes in Wasser gelöst intramuskulär einverleibt bekam:

Tabelle V. 5. Nov. 1917.

Kaninchen A, 1350 g		Kaninchen B, 1500 g	
Zeit	Temperatur	Zeit	Temperatur
12^{00}	39,2	1^{00}	39,3
12^{15}	Wärmestich	1^{15}	Wärmestich
12^{45}	39,1	2^{30}	39,3
2^{30}	40,2	3^{00}	39.9
3^{00}	40,5	4^{00}	40,0
4^{00}	40,6	4^{05}	0,5 g Natronsalz gelöst
4^{05}	1 g Kalksalz per os		intramuskulär
4^{25}	39,8	4^{25}	38,9
4^{55}	39,7	4^{55}	38,7
5^{40}	40,2	5^{40}	39,2
		10^{20}	39,4

1) Arch. f. exp. Pathologie. 1890. Bd. 26. S. 419.
2) Grundriss der Pharmakologie, Leipzig 1909.
3) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 82. S. 167.
4) Ebenda, Bd. 38. S. 299. 1897.
5) Ebenda, Bd. 43. S. 167. 1899.
6) Zeitschr. f. klin. Med. 1910. Bd. 72. S. 177.
7) Pflüger's Arch. 1885. Bd. 37. S. 233.

Es kann nach diesem Ergebnis kein Zweifel herrschen, dass die Brenzkatechinmonoazetsäure als Antipyretikum dem Antipyrin näher steht als der Salizylsäure.

Was nun die antipyretische Wirkung des Phenetidids und Anilids anbelangt, so wäre die Frage, ob eine etwaige Verstärkung infolge Summierung der Wirkung der Säure und des aromatischen Amids zu erwarten ist, mit derjenigen zu verbinden, ob nicht etwa die Wirkung vielmehr herabgesetzt oder ganz aufgehoben wird dadurch, dass die betreffenden Verbindungen im Organismus nicht oder nur langsam gespalten werden. Solches ist der Fall z. B. bei den Aniliden der Benzoesäure und der Salizylsäure, bei den Phenetididen der Salizylsäure, Benzoesäure und Anissäure. Dagegen sollen dem „Phenosal“ genannten Phenetidid der Salizylessigsäure antineuralgische Wirkungen zukommen. Da ich die Spaltung des Phenetidis wie auch des Anilids der Brenzkatechinmonoazetsäure im Organismus habe konstatieren können, war eine antipyretische Wirkung jedenfalls zu erwarten; bestärkt wurde diese Erwartung durch die Beobachtung, dass nach Einführung beider Verbindungen sowohl im Tier- als im Menschenharn stark positive Indophenolreaktion erhalten wird, was nach Treupel und Hinsberg[1]) ein Massstab für die Abspaltung resp. oxydative Bildung von Paraminophenol und damit die antipyretische Wirkung genannt werden kann: je kräftiger bei Phenetidin-, Anilin- oder Paraminophenolderivaten die antithermische Wirkung, desto stärker fällt die Indophenolreaktion aus. Der Wärmestichversuch bestätigte in unserem Falle das Zusammentreffen:

Tabelle VI. 16. Nov. 1917.

Kaninchen E, 1370 g		Kaninchen F, 1230 g	
Zeit	Temperatur	Zeit	Temperatur
11^{15}	38,9	11^{20}	39,1
11^{30}	Wärmestich	11^{50}	Wärmestich
3^{00}	39,9	3^{10}	40,0
3^{20}	1 g Phenetidid per os	3^{30}	1 g Anilid per os
4^{00}	39,7	4^{00}	39,9
5^{00}	39,5	5^{00}	39,6
6^{00}	39,1	6^{00}	39,3
7^{00}	39,1	7^{00}	39,4
10^{20}	39,7	10^{20}	39,9

Der Temperaturabfall erfolgte also infolge der Schwerlöslichkeit und langsameren Resorption langsamer als beim Kalksalz der Brenzkatechinmonoazetsäure, war aber unverkennbar.

Auch bei, durch Infektion der Pleuren oder intravenöse Injektion von virulenten Streptokokken, hervorgerufenem Fieber erhielt ich bei Kaninchen durch Einführung aller drei Verbindungen kürzer oder längerdauernde Temperaturherabsetzung, die beim Kalksalz und dem Phenetidid einen ganzen Grad und mehr, beim Anilid einen halben Grad erreichte. Dass das Anilid als solches wirksam ist, konnte ich nebenbei bemerkt

1) Arch. f. exp. Pathol. 1895. Bd. 33. S. 216.



im Selbstversuch auch daran erkennen, dass in Dosen von 1 g aufwärts zyanotische Färbung der Färbung der Fingernägel sich einstellte, übrigens ohne merkliche Störung des Befindens oder sonstige Vergiftungserscheinungen[1]). Wieweit an der Temperaturherabsetzung bei durch Infektion hervorgerufenem experimentellem Fieber antibakterielle Wirkungen beteiligt sind, bedarf besonderer Untersuchung. Hier sei nur daran erinnert, dass Gemünd[2]), wie schon vor ihm Risel, nach Einführung des Natronsalzes (Guajazetins) Hyperleukozytose beim Versuchstier auftreten sah, ohne dass aber dabei die bakterizide Leistung des Blutes regelmässig gesteigert war. Die Vermehrung der Leukozytenzahl habe ich, ebenso wie schon Di Bartolo (s. oben), auch an meinen Versuchstieren bestätigen können; es handelt sich ja um eine Wirkung, die vielen Agentien sehr verschiedener Art zukommt. Wichtiger für die Kennzeichnung der pharmakologischen Stellung und therapeutischen Brauchbarkeit sind Untersuchungen über Lokalisation und Speicherung in Geweben und Organen; solche Versuche mit der Brenzkatechinmonoazetsäure unter vergleichender Heranziehung einiger anderer Verbindungen sind zur Zeit im Gange; ihre Ergebnisse werden den Gegenstand einer weiteren Veröffentlichung bilden.

---

1) Ueber bisherige therapeutische Erfahrungen wird an anderer Stelle berichtet.

2) Münchener med. Wochenschr. 1898. S. 227.

XV.

Aus der II. medizinischen Abteilung des Bürgerspitals und einem Festungs-lazarett zu Strassburg i. E. (Chefarzt: Geheimrat Prof. Dr. A. Cahn).

Unterschiede im Verhalten des Chinins bei oraler und subkutaner Einverleibung in den menschlichen Körper.

Von

Dr. **Carl Ed. Cahn-Bronner.**

Mittels möglichst frühzeitiger subkutaner Chinininjektionen in der Einzeldosis von 0,5 g lässt sich der Verlauf der Lungenentzündung, sofern diese durch Pneumokokken hervorgerufen ist, günstig beeinflussen (1); das Allgemeinbefinden und die Zirkulation werden gebessert, und die Fieberdauer verkürzt; klinische Untersuchungen an grossem Krankenmaterial zeigten, dass bei Injektion am ersten Krankheitstag in 84 pCt. aller Fälle das Fieber vor Ablauf des 4. Tages endgültig verschwunden ist. Die Sterblichkeit fällt auf ein Viertel der gleichzeitigen gleichartigen Kontrollfälle. Schädliche Nebenwirkungen treten nicht auf[1]). Das Chinin muss ähnlich wie das Optochin in spezifischer Weise auf die Krankheitserreger selbst wirken. Erstaunlicherweise ist dieser therapeutische Erfolg daran gebunden, dass das Alkaloid subkutan und nicht oral in den Körper eingeführt wird. Aus dem Magendarmkanal resorbiertes Chinin hat weder in früheren Behandlungsversuchen wie sie von Huss (2), Jürgensen (3), Sée (4) und andere angestellt haben, noch bei uns etwas ähnliches geleistet, es kann so höchstens als Tonikum eine geringe Wirkung entfalten oder bei grossen Dosen die Temperatur für einige Stunden etwas herabdrücken, doch niemals den Verlauf der Lungenentzündung koupieren oder entscheidend beeinflussen. Von dieser klinischen Beobachtung ausgehend wurde das Verhalten enteral und parenteral eingeführten Chinins im Körper des Pneumonikers untersucht. Die Fragestellung lautete: Lässt sich ein unterschiedliches pharmakologisches Verhalten des Chinins im menschlichen Körper nach oraler oder subkutaner, bezw. intramuskulärer Einverleibung auffinden, worin liegt dieser Unterschied und kann er die klinische Tatsache der differenten Wirkung erklären?

Es ist notwendig den Versuchen und Erörterungen zunächst eine Darlegung der zum Chininnachweis benutzten Methoden voranzuschicken.

Die hier angewandten Methoden des Chininnachweises.

Alle Autoren haben der Methodenprüfung grossen Wert beigelegt und ihr viel Zeit geopfert, so dass jetzt eine grössere Auswahl gut er-

1) Ein vorläufiger Bericht über klinische Versuche an grossem Krankenmaterial ist in der Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 87, H. 3 u. 4, erschienen.



probter Arbeitsmethoden zur Verfügung stehen. Trotzdem ist es nötig, diese für spezielle Fälle zu verändern oder zu kombinieren. Der sichere Nachweis des Chinins besonders in den Organen ist nur möglich, wenn es einigermassen isoliert ist. Wie das in den verschiedenen Fällen erreicht wurde, soll bei den einzelnen Versuchen jeweils auseinandergesetzt werden. Der Nachweis selbst wurde geführt mit Hilfe von physikalischen und chemischen Eigenschaften, von einer biologischen Methode haben wir vollkommen abgesehen.

Die Fluoreszenz ist ein ausserordentlich feines Erkennungsmittel. Noch in einer Verdünnung von 1:200000 verrät sie die Gegenwart von Chinin ohne weiteres. Mit dem von Kerner (10) angegebenen Fluoroskop soll es sich in noch geringerer Konzentration, bis zu 1:500000 erkennen lassen. Wir haben diese Methode oft nebenbei benützt, aber haben niemals allein aus Fehlen oder Vorhandensein der Fluoreszenz auf Ab- oder Anwesenheit von Chinin geschlossen. Denn die Methode hat ihren Nachteil darin, dass einmal nicht alle Chininsalze gleichmässig die Fluoreszenz zeigen, sondern dass bis zu diesen grossen Verdünnungen eigentlich nur das Sulfat auf diesem Wege erkennbar bleibt. Ausserdem aber stört ein Farbgehalt der Lösung, und mannigfaltige Beimengungen sind im Stande die Erscheinung aufzuheben. So muss man den Harn nach einer Methode Kerner's erst entfärben, um die Fluoreszenz sehen zu können. Giemsa und Schaumann (11) ist dieser Nachweis bei Verdünnungen, wo er seine Ueberlegenheit über andere Erkennungsmittel zeigen sollte, nicht gelungen.

Wahrscheinlich aus folgendem Grund: Ich habe ganz allgemein die Beobachtung gemacht, dass die Erzielung irgend eines Niederschlages in verdünnten Chininlösungen den Nachweis sehr beeinträchtigen und auch unmöglich machen kann. Beim Fällen und Filtrieren verliert man einen unter Umständen sehr bedeutenden Bruchteil der Chininmenge, ganz offenbar dadurch, dass das Alkaloid an den Niederschlägen haftet. Auf der Suche nach leicht anwendbaren Methoden zum Nachweis geringer Chininmengen wurden diese Beobachtungen weiter verfolgt, und es zeigte sich, dass diese Erscheinung in Fällen, wo von einer chemischen Bindung keine Rede sein kann, in gleicher Weise, ja noch viel deutlicher zu bemerken ist. Und bei Versuchen mit Substanzen mit starker Adsorptionskraft erwies es sich als richtig, dass gerade das Chinin in hohen Verdünnungen besonders stark adsorbiert werden kann. Es gelang mit Tierkohle und mit Bolus alba aus Chininlösungen, die noch eine deutliche Thalleiochin-Reaktion gaben, das Chinin quantitativ zu entfernen, so dass nicht einmal mehr eine Trübung mit Kaliumquecksilberjodid nachweisbar blieb. Sehr viel weniger adsorbierend erwies sich das Kaolin, welches das Chinin wenig, dagegen gleichzeitig vorhandenes Eiweiss beim Kochen gut adsorbierte. Ich kann es deshalb für solchen Gebrauch besonders empfehlen, doch waren die einzelnen Kaolinpräparate in dieser Beziehung nicht ganz gleichwertig. Einmal aufmerksam geworden auf diese enorme Fähigkeit des Chinins sich ohne chemische Bindung an fein verteilte Substanzen zu fesseln, konnte ich sogar auf die angeführte Art und Weise feststellen, dass gewisse Sorten von Filtrierpapier deutliche Mengen von Chinin zurückhielten. Diese Fähigkeit des Chinins mag auch ihre physiologische Wichtigkeit haben. Es wurde deshalb immerhin zum Grundsatz erhoben, beim Arbeiten mit Chinin so selten wie möglich Niederschläge zu erzeugen und zu filtrieren. Höchst wahrscheinlich ist auch hierin der Grund dafür zu finden, warum es bei grossen Verdünnungen nicht immer gleichmässig gelingt, mit Hilfe der Fluoreszenz das Chinin im Harn nachzuweisen; denn

bei der Fällung mit Merkuronitrat, Filtrieren, Fällung mit Schwefelwasserstoff, und nochmaligem Filtrieren ist oft Gelegenheit gegeben, dass die an sich kleinen Chininmengen bis unter die Grenze der Nachweisbarkeit verringert werden.

Von den Alkaloidreagentien wurde fast ausschliesslich das Kaliumquecksilberjodid benutzt. Noch in einer Verdünnung von 1:200000 lässt sich das Chinin in Form einer feinen milchigen Trübung erkennen. Dieser Chininniederschlag resp. diese Trübung ist dadurch charakterisiert, dass er sich in der Wärme löst und beim Erkalten wieder ausfällt. Auch mit zahlreichen anderen Substanzen und besonders mit der grössten Anzahl der Alkaloide gibt dieses Reagens eine Fällung. Weitaus die meisten davon kommen für unsere Untersuchungen gar nicht in Betracht, da sie viel zu giftig sind, um überhaupt unbemerkt im Harn auftreten zu können. Bei den Versuchen eine einfache, aber zuverlässige Methode des Chininnachweises im Harn zu finden, musste ich mich mit diesen die Reaktion eventuell störenden Substanzen etwas beschäftigen. Nach einer Angabe Kerner's soll Koffein durch Kaliumquecksilberjodid gefällt werden. Schon Giemsa und Schaumann (11) haben dem widersprochen, ich habe in konzentrierten und verdünnten Koffeinlösungen niemals auch nur eine Trübung mit diesem Reagens auftreten sehen. Auch im Harn solcher Leute, die sehr reichlich Koffein oder Theobromin mit der Nahrung oder als Medikament zu sich genommen haben, ist niemals eine solche Reaktion aufgetreten, so dass also auch nicht irgend welche Stoffwechselprodukte dieser Xanthinbasen die Kaliumquecksilberjodidreaktion beeinträchtigen. Dieser Nachweis mit Kaliumquecksilberjodid ist, da er im Harn selbst angestellt werden kann, ausserordentlich bequem, um so mehr als sich aus der Stärke des Niederschlags auch die Chininmenge schätzen lässt. Nun handelte es sich aber im Gegensatz zu den normalen oder Malariaharnen, an denen diese Methode ausprobiert worden ist, in unserem Fall um den erheblich veränderten Urin des Pneumonikers. Während des fieberhaften Stadiums fehlt nur in den allerleichtesten Fällen eine zeitweilige leichte Albuminurie. Das Kaliumquecksilberjodid fällt das Eiweiss, und gerade die kleinen Spuren stören den Chininnachweis in der unangenehmsten Weise. Der Niederschlag mit Eiweiss unterscheidet sich von dem des Chinins durch seine Unlöslichkeit in der Siedehitze; um die beiden zu trennen, verfährt man nach dem Vorschlag von Giemsa und Schaumann so, dass man den filtrierten Harn mit Kaliumquecksilberjodid fällt, aufkocht und in der Siedehitze filtriert; das in der Wärme klare Filtrat trübt sich beim Erkalten, wenn Chinin vorhanden ist. Leider gelingt es sehr oft besonders bei hochgestellten Fieberurinen und bei stärkerem Muzingehalt nur sehr schwer den feinen Eiweissniederschlag auf dem Filter zurückzuhalten. Von hier aus haben die eben besprochenen Untersuchungen nach der Brauchbarkeit von Adsorptionsmitteln ihren Ursprung genommen, und ich kann, wie gesagt, das Kaolin für diese Zwecke empfehlen. Ebenso empfehlenswert ist das mir von C. W. Rose mitgeteilte Verfahren, das Filter mit Talkum einzureiben, was sich beim Arbeiten mit den Fettstühlen der Kinder seinerzeit bewährt hat. Es ist aber trotzdem oftmals nicht gelungen ein in der Wärme genügend klares Filtrat zu erhalten.



Mit Albumosen und Peptonen gibt das Kaliumquecksilberjodid ebenfalls einen Niederschlag. Dieser ist in der Hitze ebenso löslich wie der Chininniederschlag, die beiden sind also ohne weiteres nicht zu unterscheiden. Bei normalen und Malariaharnen wird man dies in der Regel vernachlässigen können, bei der Pneumonie aber treten gerade zur Zeit der Krise und nachher Albumosen in gar nicht geringer Menge im Harn auf. Und noch ein letzter Umstand, den ich bisher nirgends hervorgehoben fand, hat mich veranlasst, nach längerem Arbeiten diese Methode aufzugeben. Im Reagenzglas erzeugte das Kaliumquecksilberjodid in konzentrierten Harnsäurelösungen einen Niederschlag, der sich in der Hitze wie der Chininniederschlag verhielt. Da in unseren Pneumonieharnen des öfteren die freie Harnsäure in Kristallen ausgefallen war, so musste auch aus diesem Grunde die Methode aufgegeben werden. Es blieb also nichts anderes übrig, als in jeder einzelnen Harnprobe das Chinin zu isolieren und dann erst nachzuweisen. Mit grösster Regelmässigkeit verschwindet diese Reaktion mit Kaliumquecksilberjodid bei einer Verdünnung von mehr als 1 : 200000.

Hergestellt wurde das Reagens genau nach den Angaben von Giemsa und Schaumann; eine Lösung von 13,5 g Sublimat in 750 ccm heissem Wasser wurde nach dem Abkühlen zu 50 g Jodkali in 250 ccm Wasser geschüttet. Dabei bildet sich ein starker Niederschlag, der gleich wieder in Lösung gehen muss. Zuletzt kommen noch 10 g Eisessig hinzu.

Bei allen Vorzügen des Kaliumquecksilberjodids ist aber doch der Niederschlag mit diesem allgemeinen Alkaloidreagens, besonders in Organextrakten, nichts für Chinin absolut Beweisendes. Zur Identifizierung des Chinins haben wir uns der Thalleiochinreaktion bedient. Für Schmelzpunktsbestimmungen usw. haben wir keine genügend grossen Mengen erhalten. Die Anstellung der Thalleiochinreaktion wird verschieden angegeben. Mit Brom ist sie empfindlicher als mit Chlor. Wir haben sie durchweg so angestellt, dass wir zu der Chininlösung so viel Bromwasser zugaben, dass die Lösung leicht gelb gefärbt blieb, und haben vorsichtig Ammoniak darüber geschichtet. An der Berührungsstelle bildet sich dann ein grüner Ring. Die Empfindlichkeitsgrenze dieser Reaktion liegt viel tiefer als beim Kaliumquecksilberjodid. Sie wird von Kerner (10) mit 1 : 30000, von Flückiger (12) mit 1 : 20000 und von Giemsa und Schaumann (11) mit 1 : 7500 angegeben. Von der Beimengung anderer Substanzen und insbesondere von der Menge gegenwärtiger freier Säure ist der Ausfall der Reaktion in weitaus grösserem Masse abhängig, als dies bei dem Kaliumquecksilberjodid der Fall ist. Es lässt sich deshalb nicht mit der gleichen Bestimmtheit eine obere Empfindlichkeitsgrenze angeben. Bei vollkommen gleichmässiger Ausführung haben wir darin erhebliche Verschiedenheiten gefunden. Fast durchweg fanden wir sie höher als 1 : 7500, meist zwischen 1 : 10000 und 1 : 15000. Auch ein höherer Farbgehalt der Lösung, welcher oft nicht zu vermeiden ist, stört die Deutlichkeit der Reaktion, was um so unangenehmer ist, als beim Entfärben mit Tierkohle Verluste an Chinin eintreten. Im Harn direkt ist die Thalleiochinreaktion nicht anwendbar, offenbar deshalb, weil das zugesetzte Brom zur Spaltung des Harnstoffs

verbraucht wird. Sie beweist sicher die Gegenwart von Chinin, bedingt allerdings seine vorherige Isolierung. Andere Identitätsreaktionen, auch die Herapathitreaktion unter dem Mikroskop, haben sich als weit unterlegen gezeigt.

Wenn wir einen ungefähren Anhaltspunkt für die Menge des gefundenen Chinins gewinnen wollten, so haben wir uns eines Hilfsmittels bedient, das sich entsprechend seiner Einfachheit für diese Zwecke gut bewährt hat und eine ziemlich genaue quantitative Schätzung erlaubt. Diese Methode war uns um so willkommener, als wir damit Chininmengen, die nicht mehr wägbar sind, zum mindesten ihrer Grössenordnung nach abschätzen konnten. Wir haben die oberste Empfindlichkeitsgrenze unserer Reagentien gegenüber dem Chinin so genau wie möglich bestimmt und konnten so mit quantitativer Methode, aber ohne Wägung aus dem Ausfall der Reaktion zahlenmässige Resultate ziehen: nimmt man z. B. den Rückstand eines Aetherextraktes von 20 ccm Blut mit 1 ccm 1 proz. Schwefelsäure auf und erhält man eine eben noch nachweisbare Trübung mit Kaliumquecksilberjodid, welche bei Verdünnung auf 1,5 ccm nicht mehr auftritt, so sind in dem 1 ccm Flüssigkeit mindestens 0,005 mg Chinin enthalten, dieselbe Menge also auch in den 20 ccm Blut. In dieser Blutprobe aber ist die Chininkonzentration die gleiche wie im Gesamtblut. Setzen wir diese mit 3000 g in Rechnung, so ist im Gesamtblut mindestens 0,75 mg Chinin enthalten. Dies sind Mengen, die nicht mehr wägbar sind. Es lässt sich diese Methode ebenso auf die Thalleiochinreaktion übertragen. Doch haben wir uns damit allein niemals zu irgendwelchen Schlüssen berechtigt geglaubt, da der Grenzwert bei der Thalleiochinreaktion schwankt. Wo wir dennoch zum Vergleich mit dem Resultat aus der Kaliumquecksilberjodidreaktion eine Rechnung anstellten, so haben wir, um keine zu hohen Werte zu bekommen, die Verdünnung von 1 : 15000 als Grenzwert angenommen.

Man kann auf diese Weise nicht nur einen Mindestwert für das in einer Lösung enthaltene Chinin auffinden, sondern auch beim Vergleich zweier chininhaltiger Flüssigkeiten durch fortschreitende Verdünnung bis zum Verschwinden der Reaktion das Verhältnis der Mengen mit genügender Genauigkeit bestimmen.

Pharmakologische Unterschiede im Verhalten des Chinins bei oraler und parenteraler Einverleibung.

Die verschiedenartige Wirkung oral und parenteral zugeführten Chinins bei der fibrinösen Pneumonie ist eine klinische Tatsache. Bei dem sonst so gleichartig wirkenden und chemisch so nahe verwandten Aethylhydrokuprein findet sich diesbezüglich keine Analogie. Auch bei anderen Substanzen besteht wohl ein beträchtlicher Unterschied in der oralen und subkutanen Darreichungsweise, aber in solchem Masse doch nur, wenn im Magendarmkanal Veränderungen des Mittels chemischer Natur, wie Abbau oder Fällung, stattfinden. Dafür haben wir beim Chinin nicht den geringsten Anhaltspunkt, sondern alles, was wir über



sein Verhalten wissen, spricht dafür, dass es erstens restlos aus dem Magendarmkanal aufgenommen wird und höchstens in Spuren im Stuhl nachweisbar bleibt, und zweitens, dass es, durch die Magendarmschleimhaut resorbiert, in gleicher Form zur Ausscheidung gelangt als bei Umgehung dieses natürlichen Weges durch die subkutane Injektion. Eine qualitative Verschiedenheit dürfen wir also nicht annehmen.

Von dem Chinin verlässt den Körper etwa ein Drittel in unverändertem Zustand. Es fragt sich, ob die übrigen zwei Drittel im Körper völlig zerstört werden, oder ob im Harn ausser dem unveränderten Chinin Ausscheidungsprodukte ähnlicher Art, die noch Alkaloidcharakter tragen, auftreten. Kerner (10) beschreibt in seinen klassischen Arbeiten eine amorphe Abart des Chinins und ein Oxydationsprodukt, das er Dihydroxylchinin nannte, und das wahrscheinlich identisch ist mit dem Chitenin, einem Oxydationsprodukt des Chinins mit Kaliumpermanganat, das Skraup (16) beschrieben hat. Merkel (13) isolierte eine saure und eine basische Chininverbindung aus dem Harn, welche er aber nicht eingehend untersucht hat. Personne (14) und Schmitz (15) haben auf Grund sehr eingehender Untersuchungen nur unverändertes Chinin gefunden, und zuletzt haben Giemsa und Schaumann (11) nachgewiesen, dass nur unverändertes Chinin im Harn erscheint und der ganze übrige Rest zerstört wird. Auch hierin findet sich keine qualitative Verschiedenheit zwischen oral und parenteral zugeführtem Chinin.

Es muss sich vielmehr bei beiden Einführungsarten um **quantitative** Verschiebungen, um Unterschiede im Mengenverhältnis des in der Zeiteinheit aufgenommenen Alkaloids handeln. Dass bei verschiedener Applikationsweise des Chinins solche Verschiedenheiten überhaupt auftreten können, ist etwas Bekanntes; und unsere Annahme geht daher nicht über den Bereich bereits festgestellter Tatsachen hinaus. So wissen wir z. B., dass bei fraktionierter Darreichung prozentualiter mehr unverändertes Chinin ausgeschieden wird als bei gleich grosser einmaliger Dosis.

Und tatsächlich ist, ähnlich wie in diesem Beispiel, eine Verschiedenheit in der Ausscheidung bei subkutaner Zuführung gegenüber der oralen bekannt. Es ist aber bisher darauf nur ein geringes Gewicht gelegt worden. Der unzerstörte Rest des Chinins, der in unveränderter Form mit dem Harn zur Ausscheidung gelangt, ist innerhalb der ersten 3 Tage nach subkutaner Injektion kleiner als bei der Resorption aus dem Darm. Berechnet man den Durchschnitt aus der dreitägigen Ausscheidung, so lauten die Zahlen:

	Bei oraler Zuführung	Bei subkutaner Zuführung
Schmitz (15)	28,7 pCt.	16,1 pCt.
Mariani (17)	45,63 „	31,86 „
Giemsa und Schaumann (11)	38,5 „	17,5 „

Es wird also innerhalb der ersten 3 Tage weniger unverändertes Chinin ausgeschieden.

Ausserdem aber ist die Ausscheidungszeit und das Verhältnis der an den verschiedenen Tagen ausgeschiedenen Mengen bei den beiden Applikationsformen different. Bei oraler Zuführung ist die Ausscheidung in den ersten 12 Stunden am grössten und vermindert sich dann rasch, bei subkutaner Anwendung tritt das Maximum der Ausscheidung erst in den zweiten 12 Stunden ein und sinkt viel weniger rasch.

Es frägt sich nun, wodurch diese Verschiedenheit in der Ausscheidung verursacht wird. Es gibt zwei Möglichkeiten: Entweder ist unter gewissen Bedingungen die Fähigkeit des Organismus, das Chinin zu zerstören, gesteigert, oder es tritt eine vorübergehende Anreicherung des Chinins im Körper ein. Bedeutet nun die herabgesetzte Ausscheidung nach subkutaner Injektion eine solche vermehrte Zerstörung oder eine Aufspeicherung des Chinins im Körper? Schon die Tatsache, dass nach Injektion konzentrierter Chininlösungen weniger Chinin ausgeschieden wird, wenigstens in den ersten drei Tagen, als nach Gebrauch von verdünnten Lösungen weist darauf hin, dass bereits an der Injektionsstelle etwas besonderes vor sich gehen könnte. Die Unterschiede in der dreitägigen Ausscheidung nach Injektion von 10proz. und 100proz. Lösung sind sehr beträchtlich, Giemsa und Schaumann (11) fanden in einem Fall 23,3 pCt. gegenüber 11,8 pCt. der injizierten Chininmenge wieder, und tatsächlich haben wir mit einer **Depotbildung unter der Haut** bzw. in der Muskulatur zu rechnen. Dabei kommt es bei konzentrierten Lösungen zu einer Ausfällung des Chinins und zu Protoplasmaveränderungen im Gewebe, die ganz denen entsprechen, die man beim Zusammenbringen konzentrierter Chininlösungen mit Blut oder Hämoglobinlösungen im Reagenzglas beobachtet. Aber auch bei geringeren Konzentrationen, wo es zu sichtbaren Gewebsschädigungen nicht kommt, haben wir mit einer Ausfällung des Chinins, so wie es in vitro durch Serum geschieht, zu rechnen. Im Tierversuch konnte Mariani (17) nach der Injektion einer 20proz. Lösung von Chinin. bihydrochlor. im Muskelfleisch des Kaninchens nach 17 Stunden noch 66,5 pCt. der injizierten Menge wiederfinden. Bei unseren therapeutischen Injektionen kommen 10proz. und 30proz. Lösungen von Chinin-Harnstoff zur Anwendung, und wir haben gesehen, dass nur in Ausnahmefällen sich Gewebsschädigungen bemerkbar machen können. Diese kalten Abszesse, die ja von der Malariabehandlung mit subkutanen Chinininjektionen bekannt sind, entwickeln sich erst nach Wochen. Dass das Chinin in einem solchen Abszess noch nach langer Zeit zu finden ist, beweist folgender Versuch: Bei der Inzision eines Abszesses am 21. Tag nach der Injektion wurde der Eiter aufgefangen und mittels einer Methode, die der für den Nachweis in den Organen später beschriebenen genau entspricht, auf Chinin untersucht. Es fand sich so viel, dass die Thalleiochinreaktion bequem angestellt werden konnte und damit der Chininnachweis gesichert war. Mit Hilfe der erläuterten schätzenden Methode konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration am 21. Tag noch beträchtlich höher war als 1 : 400 000. Das ist, wie wir gleich besprechen werden, eine Verdünnung, in der eine Einwirkung auf Bakterien noch



im Bereiche der Möglichkeit liegt. Damit ist die Möglichkeit einer Depotbildung unter der Haut bewiesen.

Das Verhalten des Chinins im Blute.

Von dem Depot an der Injektionsstelle aus wird nun das Chinin allmählich in die Blutbahn übergeführt. Während seiner Anwesenheit im Blut entfaltet es seine gegen die Pneumokokken gerichtete Tätigkeit. Dabei muss zweierlei der Fall sein: einmal muss eine gewisse notwendige Konzentration im Blute erreicht werden, andererseits muss diese längere Zeit erhalten bleiben. Dieses Problem ist in den Optochinarbeiten ausführlich diskutiert, und man versucht ihm durch refrakte Dosen der schwerlöslichen Base oder des Esters zusammen mit der Milchdiät Mendel's oder durch Injektion in öliger Lösung gerecht zu werden. Ein nur geringes Ueberschreiten der notwendigen Dosen muss beim Optochin wegen der Gefahr der Sehstörungen sorgfältigst vermieden werden. Beim Chinin ist Aehnliches mit den angewandten Dosen nicht zu befürchten.

Man hat versucht das Optochin wie das Chinin im Blute nachzuweisen. Der chemische Nachweis des Optochins im menschlichen Blute ist meines Wissens nicht geführt, aber man hat mit Hilfe einer biologischen Methode den Optochingehalt des Blutes aus einer Wirkung auf die Pneumokokken konstatiert.

Das Chinin ist mit chemischen Methoden im Blute gesucht worden; Giemsa und Schaumann (11) haben Tierversuche angestellt: Mit ihrer Nahrung gemischt erhielten von drei Hunden zwei eine letale Dosis, einer 15 Tage lang 0,3 g Chinin.

Es handelte sich also um mit Chinin vergiftete Tiere, die täglichen Dosen betrugen auf den Menschen zum Gewicht von 70 kg berechnet 7 g pro Tag. Die Tiere wurden durch Verblutenlassen getötet und die gesamte Blutmenge zur Abscheidung des Chinins behandelt. Es wurde kein Chinin gefunden. Daraus ist zu schliessen, dass bei der Aufnahme vom Magendarmkanal aus immer nur kleine Mengen an das Blut abgegeben werden und sehr schnell wieder aus dem Blut verschwinden, so dass es zu einer nennenswerten Anhäufung dort nicht kommt. Es war wichtig, zu untersuchen, ob sich bei subkutaner Einführung des Chinins andere Blutkonzentrationen einstellen. Es wurde versucht beim Pneumoniker im Blute das Chinin nachzuweisen. Dabei war es natürlich nur möglich, kleine Blutproben zu verarbeiten; es wurde das Blut als Ganzes, nicht in Serum und Blutkörperchen getrennt, untersucht. Dabei hat sich folgende Methode am besten bewährt:

Man lässt 20 ccm Blut aus der Vene in ein Gefäss mit 2 ccm 2 proz. Natriumzitratlösung eintropfen, wodurch die Gerinnung verhindert wird. Mit destilliertem Wasser bringt man die Flüssigkeitsmenge auf etwa 40 ccm und setzt Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion zu. Dann wird im Schüttelapparat 30 Minuten lang mit reichlicher Menge Aether ausgeschüttelt, was durch den Wasserzusatz sehr erleichtert wird. Im Scheidetrichter wird der Aether vom Blut getrennt, was ausnahmslos sehr leicht von statten geht, da keine Emulsionsbildung eintritt. Dieses Ausschütteln wird noch zweimal wiederholt, die drei Aetherportionen vereinigt, filtriert



und eingedampft. Der Aetherrückstand wird mit 70proz. Alkohol aufgenommen, filtriert und das Filtrat wieder zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird mit 1proz. Schwefelsäure gelöst und damit dann die Kaliumquecksilberjodid- und Thalleiochinreaktion angestellt. Das Resultat stellt sich folgendermassen dar:

Fall	Zahl und Grösse der vorangegangenen Chinininjektionen	Zeit nach d. Injekt. Std.	Menge des Blutes ccm	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochinreaktion	
I.	Erstmalige Injektion von 0,75 g Chinin. muriat.	3 7	10 10	Deutliche Trübung Deutliche Trübung	0 ?	Die Reste der schwefelsauren Chininlösung geben vereinigt eine positive Thalleiochinreakt.
II.	Zweite Injektion von 0,5 g	10	20	Starke Trübung	0	
III.	Erstmalige Injektion von 0,5 g	12	20	Deutliche Trübung	0	
IV.	Dritte Injektion von 0,5 g Chin. muriat.	15	20	Leichte Fällung	+	
V.	Zweite Injektion von 0,5 g Chin. dihydr. carbamid.	16½	20	Dichte Trübung	+	
VI.	Erstmalige Injektion von 0,5 g Chin. dihydr. carbamid.	14	20	Schwache Trübung (Spur)	0	
VII.	Zweite Injektion von 0,5 g Chin. muriat.	22	20	0	0	
VIII.	Zweite Injektion von 0,75 g Chin. muriat.	30	20	0	0	
IX.	0,5 g Chin. muriat. per os in den vollen Magen	9	20	0	0	

Es gelingt also nach subkutaner Zuführung unserer gewöhnlichen, als durchaus mässig zu bezeichnenden Dosen von 0,5 und 0,75 g Chinin. muriat. pro dosi und pro die selbst in kleinen Blutproben über viele Stunden hin das Chinin nachzuweisen. Die nach 3 Stunden entnommene Probe ergab nur eine geringe Menge Chinin, nach 7 Stunden war mehr vorhanden, doch war der Ausfall der Thalleiochinreaktion nicht ganz sicher. Aber die Vereinigung der Reste der schwefelsauren Chininlösungen, die aus den Aetherauszügen der beiden Blutproben, welche zusammen erst das übliche Quantum von 20 ccm Blut ausmachten, stammten, gab eine positive Thalleiochinreaktion; damit war der Chininnachweis gesichert. Es tritt also bereits zwischen der dritten und siebenten Stunde eine erhebliche Chininmenge im kreisenden Blute auf und hält sich darin nachweisbar bis etwa zur 14. Stunde nach der Injektion. Später konnte sie nicht mehr nachgewiesen werden. Ganz sicher ist es, dass diese gefundene Chininmenge diejenige, welche sich nach oraler Zuführung in der Zeiteinheit im kreisenden Blute befindet, um ein Vielfaches übertrifft. Das geht aus den obigen Tierversuchen hervor. Bei diesen wurde das Gesamtblut des mit Chinin vergifteten Tieres, welches mit dem Urin noch Chinin ausschied, untersucht und nichts darin gefunden; hier konnte in 20 ccm Blut so viel gefunden werden, dass es gerade zum sicheren Chininnachweis genügte.

Ein zweites, ebenso wichtiges Resultat geht aus den Versuchen hervor. Wir sehen nämlich eine deutliche Kumulation im Blute nach mehrfachen Chinininjektionen auftreten. 15 Stunden nach einer 3. Injektion war das Chinin leicht nachweisbar. 14 Stunden nach einer erstmaligen Injektion stand es an der unteren Grenze seiner Nachweisbarkeit. Der früher erläuterten Schätzung zufolge muss dabei der Chiningehalt das eine Mal um das 25 — 30 fache höher sein als das andere Mal. Diese Tatsachen sind bedeutungsvoll, denn sie stellen einen greifbaren Unterschied dar im Verhalten des Chinins bei subkutaner und oraler Zuführung. Wir haben einen Kontrollversuch angestellt:

Es wurden 0,5 g Chinin. muriat. in den vollen Magen gegeben und zu einer Zeit, wo wir am meisten Chinin erwarten konnten, nach 9 Stunden, 20 ccm Blut entnommen. Bei Anwendung der gleichen Methoden war keine Spur Chinin zu finden. Es zeigte sich nicht einmal eine Fluoreszenz, geschweige denn eine Trübung mit Kaliumquecksilberjodid. Im Tierversuch von Giemsa und Schaumann, wo ein Hund 3 g Chinin. pur. erbrochen hatte und 75 Minuten vor dem Verblutenlassen 2 g Chinin. bihydrochlor. carbamid. injiziert erhielt, wurde in der Gesamtblutmenge nur Spuren von Chinin gefunden; dies rührt meines Erachtens daher, dass die Zeit von 75 Minuten zu kurz war.

Das Wesentliche ist, dass bei der subkutanen Einführung anders wie bei der oralen eine Anreicherung im Blute stattfindet.

Das stimmt sehr gut damit überein, dass gleichzeitig die Ausscheidung mit dem Urin verringert ist und eine viel weniger steile Ausscheidungskurve zustande kommt. Die folgenden Zahlen zeigen, dass diese Unterschiede sehr wohl auf eine Anreicherung im Organismus, auf eine Retention von Chinin bezogen werden kann.

Mariani (17) fand von der Gesamtmenge des eingeführten Chinins ausgeschieden:

	Per os	Intravenös	Intramuskulär
1. Tag	28,27 pCt.	20,54 pCt.	18,47 pCt.
2. Tag	8,79 „	6,33 „	9,6 „
3. Tag	2,87 „	1,07 „	4,91 „
4. Tag	.	.	2,45 „

Können wir nun aus den gewonnenen Resultaten von der Grössenordnung der Chininkonzentration im Blut eine Vorstellung gewinnen?

Die obere Grenze der Empfindlichkeit der Kaliumquecksilberjodidreaktion liegt bei 1:200000. Wir haben aus 20 ccm Blut einen Aetherrückstand erhalten, der in 2 ccm Schwefelsäure (1:100) aufgenommen einen feinen Niederschlag mit Kaliumquecksilberjodid gibt, also mindestens 0,01 mg Chinin enthalten muss. Aber auch in 6facher Verdünnung gibt er noch eine Trübung, während in 12facher davon nichts mehr zu sehen ist. Infolgedessen enthält die entnommene Blutprobe mindestens 0,06 mg, aber nicht mehr als 0,12 mg Chinin. Zwischen diesen beiden Grenzwerten liegt der tatsächliche Wert. Setzten wir die Gesamtblutmenge mit 3000 g ein, so liegt die Chininmenge, die sich zur Zeit der Entnahme im kreisenden Blut



befunden hat, zwischen 9 und 18 mg. Das ergibt eine Blutkonzentration zwischen 1:300000 und 1:160000.

Zur Kontrolle machen wir dieselbe Rechnung mit Hilfe des Grenzwertes der Thalleiochinreaktion. Wir sind übereingekommen dieses Resultat als weniger bestimmt zu betrachten und, da der Grenzwert wechselt, einen solchen von 1:15000 der Rechnung zugrunde zu legen. Da in dem mit 2 ccm Schwefelsäure aufgenommenen Aetherrückstand die Thalleiochinreaktion positiv war, musste im Gesamtblut mindestens 20 mg enthalten sein. Das entspricht einer Konzentration von 1:150000. Man sieht, dass die Resultate genügend gut übereinstimmen, so dass wir im Gesamtblut nach unseren Beobachtungen eine Chininmenge von 10—20 mg in der Zeiteinheit und eine Konzentration von 1:200000 annehmen können.

Für den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen, die therapeutische Wirkung der Chinininjektionen bei der Pneumonie, ist es von Interesse, eine Vorstellung von der zur Wirkung notwendigen Konzentration im Blute zu gewinnen. Der nahe chemische Verwandte des Chinins, das Optochin, das bei der menschlichen Lungenentzündung eine dem Chinin durchaus ähnliche Wirkung aufweisen kann, tötet im Gegensatz zum Chinin auch in vitro selbst in sehr geringen Konzentrationen die Pneumokokken.

Da wir nun aus den Arbeiten von Wright (18) u. a. wissen, dass in serumhaltiger Flüssigkeit dazu eine Verdünnung von 1:400000 ausreicht, so dürfen wir annehmen, dass die im Blute erreichte Chininkonzentration von 1:150000 bis 200000 für eine ähnlich gelegene Wirkung genügt.

Dass also eine Kumulation im Blute nach subkutaner Einführung des Chinins eintritt, ist somit gezeigt. Wenn nun dabei, soweit es untersucht ist, nämlich innerhalb der ersten 3 Tage, weniger Chinin mit dem Harn ausgeschieden wird, so fragt sich, ob auch anderswo als im Blute eine Chininanreicherung zustande kommt.

Die Anreicherung des Chinins in den Organen, insbesondere in der infiltrierten Lunge.

Es fand sich in der zweiten medizinischen Abteilung des Bürgerspitals und dank der Freundlichkeit von Herrn Professor Mönckeberg Gelegenheit, einige Organe von 3 gestorbenen mit subkutanen Chinininjektionen behandelten Pneumonikern auf ihren Chiningehalt zu untersuchen. Von Giemsa und Schaumann sind beim Hunde im Gehirn, Niere, Nebenniere, Leber, Gallenblase und Milz Chininmengen gefunden worden, welche diejenigen im Blute um ein mehrfaches übertreffen müssen. Mit Ausnahme eines Hundes erhielten alle Tiere das Chinin per os zugeführt. Ein Unterschied zwischen oraler und subkutaner Einführung zeigte sich insofern als alle untersuchten Organe nach subkutaner Injektion mehr Chinin enthielten mit Ausnahme der Niere, wo das Chinin fehlte, während dieses Organ nach der Resorption des Chinins durch den Darm allen anderen an Chiningehalt vorangeht. Die Versuchsanordnung war so, dass zwei Tiere letale Dosen bekamen, ein drittes 15 Tage lang mittlere Dosen, die gut vertragen wurden; zwei Hunde wurden getötet, während die Chininausscheidung mit dem Harn noch in vollem Gange war, der letzte am dritten Tag nach der letzten Dosis, nachdem der Harn chininfrei geworden war.



Das Verfahren, das wir zur Gewinnung des Chinins aus den Organen benutzt haben, ist von Giemsa und Schaumann angegeben worden und bei den eben besprochenen Tierversuchen zur Anwendung gekommen.

Die Organe wurden von anhaftendem Fett und Bindegewebe befreit, gewogen, sorgfältig in einer Maschine zerkleinert und mit gereinigtem und frisch ausgeglühtem Seesand in einer Reibschale aufs feinste zerrieben. Mit der 4 bis 5 fachen Menge 60 proz. Alkohol, dem ein Volumprozent konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt war, wurde der Organbrei in verschlossenen Gefässen 14 Tage lang im Thermostaten bei 45 Grad gründlich digeriert und ausgezogen, wobei täglich mehrmals umgeschüttelt wurde. Der Alkoholextrakt wurde von den Geweberesten abfiltriert, der Rückstand auf dem Filter gewaschen und das Waschwasser mit dem Filtrat vereinigt. Im Destillierapparat wurde der Alkohol bis auf $^1/_2$ oder $^1/_3$ der anfänglich zugesetzten Menge abdestilliert, die nunmehr wässerige Lösung nur wenn nötig filtriert und dann mit Natronlauge kräftig alkalisch gemacht. Dann wurde mindestens drei mal je $^1/_2$ Stunde mit der gleichen Menge Aether im Schüttelapparat ausgeschüttelt, oder bei kleinen Mengen im Aetherextraktionsapparat gründlich extrahiert. Im Scheidetrichter wurde der Aether von der wässerigen Lösung getrennt, manchmal dabei auftretende Emulsionsbildung durch Zusatz einiger Tropfen 96 proz. Alkohols beseitigt. Die Aetherportionen wurden vereinigt, filtriert und der Aether abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 70 proz. Alkohol aufgenommen, wieder filtriert, die alkoholische Lösung auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand in der Wärme mit 1 proz. Schwefelsäure aufgenommen. Dabei blieden zahlreiche harzige Substanzen ungelöst und wurden beim Filtrieren abgeschieden. Die wässerige Lösung war immer vollkommen klar, öfters leicht gefärbt, doch nie so, dass dadurch die Thalleiochinreaktion wesentlich beeinträchtigt wurde. Von einer Entfärbung mit Tierkohle haben wir grundsätzlich abgesehen.

Es ergab sich nun folgendes:

Fall 1. 5 Tage lang je 0,5 g Chinin. muriat. intramuskulär. 31 $^1/_2$ Stunde nach der letzten Injektion gestorben. Sektion nach 54 Stunden. Ganze rechte Lunge in grauer Hepatisation. Bronchopneumonische Herde im linken Unterlappen. Sehr starkes Oedem der übrigen Teile des linken Unterlappens und des Oberlappens.

	Gewicht	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochinreaktion
Rechte Lunge . . .	1400 g	Sehr starker Niederschlag	+
Beide Nebennieren .	25—30 g	Sehr starke Trübung	+

Fall 2. 3 Tage lang je 0,5 g Chinin. muriat. intramuskulär. 4 Tage (96 Stunden 40 Minuten) nach der letzten Injektion gestorben. Sektion nach 15 Stunden. Im rechten Unterlappen im Rückgang begriffene pneumonische Herde. Linker Unterlappen sehr derb und schwer mit ungemein zahlreichen feinkörnigen hellgrauroten Verdichtungen, die zum Teil zu grösseren Herden zusammen gelaufen waren (keine einheitliche Infiltration); geringe Menge trüben Pleuraexsudates.

	Gewicht	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochinreaktion
Beide Unterlappen .	1080 g	Starke Fällung	+
Milz	300 g	Sehr starke Trübung	?
Beide Nebennieren .	25 g	Starke Trübung	0



Fall 3. Am 5., 6. und 8. Krankheitstag je 0,5 g Chinin. muriat. intramuskulär. 7 Tage 12 Stunden nach der letzten Injektion gestorben. Sektion nach 18 Stunden. Rechter Oberlappen, der obere Teil in roter, der unterste in grauer Hepatisation.

	Gewicht	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochin-reaktion
Beide Nebennieren .	18 g	Deutliche Trübung	0

Es findet also in den Organen eine sehr erhebliche, langdauernde Speicherung von Chinin statt. Noch nach $7^1/_2$ Tagen ist in dem kleinen Organ, das die Nebenniere darstellt, Chinin nachweisbar in einer Konzentration, welche schon nach etwa 20 Stunden aus dem Blute verschwindet. Dieses Verhalten ist ganz auffallend. In den Tierversuchen, wo es auf oralem Weg in den Körper gelangt, bleibt das Chinin in den Organen weniger lange nachweisbar.

Von ganz besonderem Interesse ist aber die Anreicherung des Chinins in der pneumonisch infiltrierten Lunge. Diese übertrifft nach 4 Tagen die Anreicherung in der Milz, auf gleiches Gewicht berechnet, um ein vielfaches. Das in einer Lunge enthaltene Chinin berechnet sich seiner Grössenordnung nach mit Milligrammen, und reicht noch nach 4 Tagen an die grösste beobachtete Blutkonzentration heran und übertrifft diese sogar. Diese Schätzungen sind aus den gewonnenen Resultaten nach der oben ausführlich beschriebenen Methode gemacht worden.

Es findet also eine ganz bedeutende Retention des Chinins im Körper bei fortgesetzter subkutaner Einführung statt, welche eine für die ersten drei Tage verminderte Ausscheidung sehr wohl erklärt, und es ist nicht nötig, hier eine erhöhte Fähigkeit der Zellen, das Chinin zu zerstören, anzunehmen. Bei einer abschliessenden Betrachtung dieser physiologisch chemischen Resultate für die therapeutischen Fragen, wird sich zeigen, wie wichtig es sein muss, dass die infiltrierte Lunge zu einer Zeit, wo das Chinin im Blute längst nicht mehr nachweisbar ist, einen Chiningehalt aufweist, der eine für die Pneumokokkenschädigung wahrscheinlich notwendige Konzentration erreicht und noch übertrifft.

Ueber die Ausscheidung des Chinins nach subkutaner Einführung.

Wir haben bis jetzt das Verhalten des Chinins an der Injektionsstelle, die Bildung eines Depots unter der Haut, den Uebergang in das Blut, seine dortige Aufenthaltszeit und Konzentration betrachtet und seine Anreicherung in gewissen Organen unter anderem in der pathologisch veränderten Lunge gefunden. Nunmehr haben wir uns der Ausscheidung zuzuwenden.

In den Fäzes kommt es nur in Spuren vor, diese sind von Kerner (10), Kleine (19), Mariani (17) und Schmitz (15) gefunden. Merkel (13) hat es dort überhaupt nicht nachweisen können. Bei Untersuchungen über das Verhalten des subkutan eingeführten Chinins brauchten wir uns damit nicht zu beschäftigen. Dass es im Schweiss in geringen Mengen auftritt, ist von Giemsa und Schaumann (11) erwiesen worden. Wir

haben uns mit der Ausscheidung durch die Nieren beschäftigt, haben aber für unsere besonderen Verhältnisse einen neuen Ausscheidungsweg gefunden, nämlich durch die Lungen im Auswurf. Es lag nahe bei dem hohen Chiningehalt der infiltrierten Lunge nachzusehen, ob im Sputum Chinin enthalten ist.

Versuch 1. Von dem Sputum eines Pneumonikers, der am 2., 3. und 5. Krankheitstag je 0,5 g Chinin bekam, wurde das zweitägige Quantum des pneumonischen zähblutigen Auswurfs vor der Krise untersucht und zweitens das am zweiten Tag nach der letzten Injektion 24—48 Stunden nach der Krise ausgeworfene, rein weisse Sputum coctum auf Chinin geprüft. Die Technik war folgende:

Pat. spuckte in ein Gefäss mit 60proz. Alkohol, dem ein Volumprozent konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt war. Nachdem das Sputum hierin gesammelt war, wurde es unter weiterem Zusatz von Alkohol so gut es ging in der Reibschale mit Seesand zusammen verrieben und dann noch so viel Alkohol und Schwefelsäure zugesetzt, dass die Menge das dreifache des Sputums betrug und im ganzen ein Volumprozent Schwefelsäure beigefügt war. Nach 14 tägigem Digerieren bei 45 Grad wurde der alkoholische Auszug, wie es bei den Organen angegeben wurde, weiter gehandelt.

Das Resultat war:

	Menge	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochin-reaktion
Sputum rubiginosum	140 ccm	Sehr starke Fällung	+
Sputum coctum . .	30 ccm	Fällung	+

Also sowohl im zähen blutigen Sputum, das zur Zeit der Chinininjektionen ausgehustet wird, wie in dem zwei Tage nach der letzten Injektion ausgeworfenen eitrigen Auswurf war reichlich Chinin nachweisbar und zwar so viel, dass es wiederum allermindestens die Konzentration von 1:300000 erreichte, und wahrscheinlich in erheblich grösserer Menge vorhanden war. Bei Berechnung mit Hilfe des Grenzwertes der Kaliumquecksilberjodid- sowie der Thalleiochinreaktion kam man zu Zahlen gleicher Grössenordnung.

Versuch 2. Von einem Patient, der sich durch besonders reichliches Sputum auszeichnete und am 2., 5. und 8. Krankheitstag je 0,5 g Chinin. muriat, bekommen hatte, wurde vom 1. bis 6. Tag nach der Krise, das ist vom 2.—7. Tag nach der letzten Chinininjektion das rein eitrige weisse Sputum wie vorhin angegeben gesammelt und verarbeitet. Es fand sich

	Menge	Mit Kaliumquecksilberjodid	Thalleiochin-reaktion
Sputum coctum 2.—7. Tag nach der letzten Chinininjekt.	200 ccm	Fällung	+

Also auch zu einer Zeit, wo im Blute das Chinin längst nicht mehr nachweisbar ist, und wo es im Harn nur noch in Spuren zu finden ist, war noch die gleiche Menge Chinin in Sputum zu finden, wie während der Injektionen.



Dies stellt wiederum einen Beweis für die ausgiebige Anreicherung des Chinins in der pneumonisch infiltrierten Lunge dar.

Als letztes haben wir die Ausscheidung mit dem Harn untersucht. Hiermit haben sich alle Autoren, die das physiologische Verhalten des Chinins studierten, beschäftigt, und wir finden in der Literatur eine grosse Reihe genauer quantitativer Untersuchungen. Diese stimmen mehr oder weniger überein. Sehr verschieden sind die quantitativen Methoden ausgebaut worden, und darauf mag zum Teil die Verschiedenheit der Resultate zurückzuführen sein. Die Ergebnisse, die aus den vielen mühsamen Untersuchungsreihen gewonnen sind, stellen sich folgendermassen dar:

Die Chininausscheidung beginnt schon nach wenigen Minuten und hält 3—6 Tage an. Sie ist bei oraler Zuführung in den ersten 12 Stunden am grössten und beträgt für die ersten 24 Stunden 23,3 pCt. der eingeführten Menge. Dieses Resultat ist das arithmetische Mittel, das Giemsa und Schaumann aus all ihren eigenen Untersuchungen und den Resultaten von Kleine (19), Mariani (17), Flamini (20) und Schmitz (15) errechnet haben. Schon am 4. Tag finden sich im Harn nur noch Spuren. Im ganzen werden etwa 40 pCt. unverändert ausgeschieden, es verschwinden also 60 pCt. des Chinins.

Diese Resultate schwanken: Individuelle Verschiedenheiten sind beobachtet und können recht erheblich werden. Auch bei ein und demselben Individuum kann sich ohne erkennbaren Grund die Chininausscheidung bei fortlaufender Untersuchung an einem Tage plötzlich ändern, um nach 24 Stunden wieder den früheren Wert zu erreichen. Die verschiedenen Chininpräparate unterscheiden sich bei oraler Zuführung nicht wesentlich voneinander. Der Ausscheidungskoeffizient ist bei reiner, in Wasser fast unlöslicher Chininbase sogar etwas grösser als bei dem salzsauren Salz. Auch das Chinintannat soll vollkommen, wenn auch etwas langsamer resorbiert werden. Bei der Einführung in den vollen und leeren Magen tritt insofern ein Unterschied ein, als bei vollem Magen die Ausscheidung etwas später beginnt und später ihren Höhepunkt erreicht. Bei Darreichung einer gleichen Menge in einer Dosis und in refrakten Dosen wird im ersteren Fall weniger Chinin ausgeschieden; bei fortgesetzten Chiningaben hält sich die Ausscheidung auf einem konstanten Wert, und es ist keine Kumulation der ausgeschiedenen Mengen zu beobachten. Man hat daraus auf eine vermehrte Zerstörung des Chinins im Körper geschlossen.

Bei subkutaner Injektion spielt die Konzentration der injizierten Lösung für die Ausscheidungsgrösse eine Rolle, zugleich machen sich Unterschiede der einzelnen Chininpräparate bezüglich ihrer Wasserlöslichkeit bei dieser Applikationsform geltend. Das ist in kurzen Worten das, was über die Chininausscheidung und die sie beeinflussenden Umstände feststeht.

Wir hatten also keine Veranlassung, von neuem quantitative Versuche anzustellen. Wie schon hervorgehoben, ist uns aufgefallen, dass nach Mariani's Untersuchungen nicht nur die innerhalb dreier Tage ausgeschiedenen Chininmengen bei subkutaner Injektion geringer sind, sondern

dass die Ausscheidung insofern langsamer vor sich geht, als am 2. Tag noch die Hälfte der am 1. Tag ausgeschiedenen Menge im Harn erscheint, und ebenso am 4. die Hälfte der am 3. Tag zur Ausscheidung gelangten. Bei oraler Zuführung beträgt der Koeffizient, um den die Ausscheidung pro Tag sinkt, nicht 2, sondern mehr, mindestens 3, oft bis 5. Dies geht ohne weiteres aus der Betrachtung aller bisher publizierten Ausscheidungsreihen hervor. Die Möglichkeit einer Depotbildung unter der Haut und die Anreicherung des Chinins in den Organen sind die Ursachen dieser Erscheinung. Unsere Untersuchungen waren nun darauf gerichtet, zu erkennen, wie lange sich diese Ausscheidung bemerkbar macht und wie lange der Organismus das Chinin überhaupt zurückhält. Aus der Literatur wussten wir, dass bei subkutaner Einführung meist 2 Tage länger als sonst das Chinin im Harn nachweisbar ist. Praktisch gesprochen, ist tatsächlich nach 4—5 Tagen die Ausscheidung beendigt, es schien uns aber von besonderem theoretischen Interesse, zu verfolgen, wie lange überhaupt das Chinin noch nachweisbar bleibt. Wir sind bei keinem anderen Alkaloid in so günstiger Lage, einmal festzustellen, wie lange im Körper Reste davon zurückgehalten werden, denn die Ausscheidung in unveränderter Form und die höchst empfindlichen Reaktionen geben dem Chinin eine Sonderstellung.

Anfangs wurde, wie oben schon erwähnt, die von Giemsa und Schaumann angegebene Methode der Fällung mit Kaliumquecksilberjodid und Trennung des Eiweiss- und Chininniederschlages benutzt.

Damit wurde zunächst der Beginn der Ausscheidung bei subkutaner Injektion untersucht, weil darüber keine Angaben in der Literatur gefunden wurden. Bei oraler Zuführung beginnt diese bei leerem Magen schon nach 10—20 Minuten. Nach der subkutanen Injektion setzt diese unwesentlich später ein.

	Chinin noch nicht nachweisbar nach	Chinin bereits nachweisbar nach
Fall I	.	60 Minuten
Fall II	.	55 Minuten
Fall III	28 Minuten	55 Minuten
Fall IV und V . .	.	45 Minuten
Fall VI	35 Minuten	.
Fall VII	25 Minuten	40 Minuten

Daraus geht hervor, dass etwa nach 35—40 Minuten die Ausscheidung beginnt. Natürlich kann zu dieser Zeit bei stark gefüllter Blase die Chininkonzentration zum Nachweis mit dieser Methode noch nicht hoch genug sein. Werden 40 Minuten nach der Injektion 200 ccm Urin gelassen, und ist darin, wie es der Fall war, das Chinin mit Kaliumquecksilberjodid bereits nachweisbar, so muss in dieser Urinmenge schon mindestens 1 mg Chinin vorhanden sein. Mit einer entsprechend feineren Methode kann man natürlich schon früher Chinin finden. So habe ich, um gleichzeitig den Chininnachweis sicher zu führen, aus einem Urin, der 30 Minuten nach der Injektion gelassen wurde, durch



Aetherextraktion das Chinin isoliert und erhielt eine positive Thalleiochinreaktion.

Bei den weiteren Untersuchungen hat aus den oben genannten Gründen diese Methode versagt. Wir haben sie nach längeren Arbeiten aufgegeben und wollen die gewonnenen Resultate, da sie nicht ganz einwandfrei sind, hier übergehen. Unsere Fragestellung war, zu finden, wie lange überhaupt, nicht praktisch gesprochen, die Ausscheidung dauert, sondern wie lange im extremsten Falle überhaupt das Chinin in den geringsten nachweisbaren Spuren im Harn noch auftritt. Dementsprechend haben wir die Technik aufgebaut, und mussten wir die Methode einer quantitativen möglichst genau nachbilden. Am besten und relativ am einfachsten hat sich dies in folgender Art machen lassen:

Der gesamte Urin wurde gesammelt, die 24stündige Menge gemischt und gemessen, davon wurden 200 ccm auf dem Wasserbade bis auf etwa 50 ccm eingekocht, diese stark alkalisch gemacht und mit der gleichen Menge Aether sehr gründlich ausgeschüttelt. Im Scheidetrichter wurde der Aether abgetrennt, filtriert, abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, filtriert, wieder zur Trockene verdampft und schliesslich mit 1 ccm Schwefelsäure (1 : 100) gelöst. In dieser wässerigen Lösung wurde dann der Chininnachweis geführt. So wurde erreicht, dass das in 200 ccm enthaltene Chinin in 1 ccm Flüssigkeit gesammelt wurde, so wurde gegenüber dem von Giemsa und Schaumann angegebenen Verfahren des Chininnachweises im Urin selbst die Empfindlichkeitsgrenze der Kaliumquecksilberjodidreaktion gewissermassen um das 200fache gesteigert, so dass wir also das Chinin noch in der enormen Verdünnung von 1 : 40 Millionen im Urin nachweisen konnten. Dies muss man bedenken, um die nachfolgenden Resultate nicht falsch zu verstehen. Mit dieser Methode sind annähernd 100 Urine untersucht worden.

Das Auffälligste war, dass wir ganz enorme Differenzen zwischen den einzelnen Fällen fanden. Zunächst stellte sich natürlich heraus, dass mit Hilfe dieser empfindlichen Methode die Spuren Chinin im Harn sehr viel länger nachweisbar waren, als bisher angenommen wurde. Wir erfuhren aus Mariani's Zahlen, dass für die ersten 4 Tage der Koeffizient, um den die ausgeschiedene Tagesmenge Chinin sich von der des vorangegangenen Tages unterschied, $^1/_2$ war. Nimmt man an, dass dieses Verhältnis beibehalten wird, so werden natürlich die Mengen bald so klein, dass sie im Urin direkt nicht mehr nachgewiesen werden können. Doch sinkt nach einer einfachen Rechnung mit der Formel der geometrischen Reihe die Chininkonzentration erst um den 21. Tag so weit, dass sie unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze unserer Methode liegt. An diesen ungefähren Wert sind wir auch durch tägliche Untersuchungen des Urins in normal ablaufenden Fällen herangekommen: ein Fall, der 0,6 g Chinin. dihydrochlor. carbamidat. bekommen hatte, schied bis zum 18. Tag, aber nicht mehr am 19. und 20. Tag, die letzten Spuren Chinin aus, nachdem ganz schrittweise die Stärke des Kaliumquecksilberjodid-Niederschlages abgenommen hatte und allmählich die Thalleiochinreaktion verschwunden war. Auf dieses allmähliche Verschwinden der Identitätsreaktion des Chinins möchte ich hinweisen, um sicher behaupten zu können, dass auch die Trübung mit dem allgemeinen Alkaloidreagens auf Chinin zu beziehen ist. Innerhalb gewisser Grenzen scheint die Ausscheidungszeit mit der Grösse der Diurese zu wechseln.



Alle diese Fälle zeigten einen glatten, sehr raschen Heilungsverlauf mit ungestörter Resorption des Infiltrates in den Lungen.

Nun war uns aber bei Stichproben aufgefallen, dass in manchen Fällen, die eingetretener Komplikationen wegen länger in der Behandlung blieben, diese Ausscheidung von Spuren sich viel länger hinzog, und auf diese Fälle haben wir unsere besondere Aufmerksamkeit gerichtet.

Fall 1. Schwere Pneumonie. Nach 10 Tagen schweres Rezidiv mit septischen Erscheinungen. Einmal 0,5 g Chinin. muriat. Nach 3 Wochen noch Spuren Chinin im Harn, sehr langsame Erholung des Patienten, verzögerte Lösung des Infiltrates. Am 20. Tag nochmals eintägiges Rezidiv mit deutlicher neuer Infiltration an der alten Stelle. Danach rasche Erholung mit raschem Rückgang der anatomischen Erscheinungen. Die Chininmenge im Urin stieg wieder an, die Thalleiochinreaktion, die verschwunden gewesen war, trat wieder auf. Am 28. Tag nach der Injektion waren in raschem Abfall die letzten Spuren verschwunden.

Fall 2. 0,6 und 0,3 g Chinin. carbamidat. 11 Tage nach der Krise noch Bronchialatmen, bis zum 8. Tag nach der Entfieberung war das Sputum sanguinolent geblieben. Sehr langsame Lösung des Infiltrates. Bei der Entlassung des Patienten, am 32. Tag nach der ersten Injektion, waren im Urin noch eben nachweisbare Spuren Chinin vorhanden.

Fall 3. Zweimal 0,3 g Chinin, ausgedehnte Infiltration. Am 2. Tag entfiebert. Langsame Erholung des Patienten, noch wochenlang Husten und schleimiger Auswurf, der früher nicht bestanden hat. Die nachweisbaren Lungenveränderungen gingen in normaler Weise zurück. Bei der Entlassung, am 37. Tag, waren im Urin noch Chininspuren nachweisbar.

Fall 4. Schwere Zweilappenpneumonie. Einmal 0,75 g, zweimal 0,5 g Chinin. Verzögerte Lösung im Oberlappen, geringe Exsudatbildung. Sehr langsame Erholung, nach Wochen noch Stechen in der Seite bei schwächerem Atmen und vereinzelten Rasselgeräuschen. Die Chininausscheidung wurde genau verfolgt, die Thalleiochinreaktion blieb lange positiv. Am 63. Tag wurde zuletzt eine Spur Chinin gefunden, am 65. Tag und später war kein Chinin mehr nachweisbar.

Fall 5. Zweimal 0,6 und einmal 0,3 g Chinin. Entfiebert am 4. Tag, nach 5 Wochen noch etwas Dämpfung und feines Rasseln an umschriebener Stelle über dem Mittellappen. Langsame Erholung. Bei genauer Verfolgung der Chininausscheidung fiel auf, dass die Thalleiochinreaktion wochenlang bestehen blieb und dann erst verschwand. Nach ungefähr 60 Tagen waren die letzten Spuren Chinin verschwunden.

Fall 6. Dreimal 0,5 g Chinin. Nach 3 Wochen beginnt achttägiges leichtes Fieber mit feinem Rasseln in der rechten Achselhöhle und noch bestehender geringer Dämpfung im Gebiete des Mittellappens. Sehr langsame Erholung, bei der Entlassung, am 70. Tag nach der letzten Injektion, noch eben nachweisbare Spuren im Harn.

Fall 7. Sehr schwere doppelseitige Pneumonie mit ungemein dichtem Infiltrat, das nur langsam resorbiert wird. Langsame Erholung. Bei genauer Verfolgung der Chininausscheidung auffallend langes Bestehen der Thalleiochinreaktion, noch nach 80 Tagen geringste Spuren im Harn nachweisbar.

Fall 8. Zweilappeninfiltration. Zweimal 0,5 g Chinin. Am 3. Tag entfiebert. Zunächst prompter Rückgang der Infiltration, der sich dann verzögert. Kleines Exsudat. Klagt lange Zeit über Schmerzen in der Seite, keine Reste der Infiltration mit Sicherheit mehr nachweisbar. Nach 127 Tagen noch geringste Spuren Chinins.

Diese 8 Fälle, die aus der grossen Menge der uns zur Verfügung stehenden ausgesucht sind, geben ein ganz erstaunliches Resultat! Wenn es auch praktisch ohne Bedeutung ist, da die Chininmengen nur minimal

sind, so hat es doch theoretisches Interesse. Zum Vergleich mussten wir mit derselben Methode die Ausscheidung bei Resorptionen aus dem Darm untersuchen. Zwei Fälle, die nicht fieberten und keine Lungeninfiltration durchgemacht hatten, bekamen je 0,5 g Chinin. muriat. in den vollen Magen. Die Thalleiochinreaktion verschwand schnell innerhalb von 6 Tagen. Die Trübung mit Kaliumquecksilberjodid ist in einem Falle 14, im anderen 17 Tage lang nachweisbar.

Ich möchte hinzufügen, dass häufig Kontrollproben angestellt wurden, aber mit dieser Methode niemals im Harn eines Patienten, der kein Chinin genommen hatte, auch nur die geringste Trübung mit Kaliumquecksilberjodid gefunden wurde. Und ausserdem ist schrittweise zuerst die Thalleiochinreaktion verschwunden, der Niederschlag immer schwächer geworden, schliesslich nur noch eine Trübung aufgetreten und zuletzt auch diese verschwunden. Die Ausscheidung fand also im allgemeinen in kontinuierlichen Abständen statt und schien nur bis zu einem gewissen Grade von der Diurese abhängig zu sein.

Dass mit dieser Methode, wo das Chinin noch in der Verdünnung von 1 : 40 Millionen nachweisbar ist, eine längere Ausscheidungsdauer, als sie bisher bekannt war, gefunden wurde, musste man erwarten. Dass aber bei einzelnen Fällen noch nach Monaten diese Spuren nachweisbar waren, überrascht dennoch. Alle diese Fälle zeichneten sich dadurch aus, dass meist ausgedehnte Infiltrationen vorhanden waren, und eine verzögerte Lösung des Infiltrates eintrat. Um dies zu zeigen, sind sie oben so ausführlich wiedergegeben worden. Da wir wissen, dass das Chinin in der infiltrierten Lunge sehr erheblich angereichert wird, so müssen wir annehmen, dass bei weiterbestehendem Infiltrat das Chinin in der Lunge auch weiterhin festgehalten und erst bei der allmählichen Resorption aus den Lungenalveolen an den Kreislauf abgegeben und ausgeschieden wird. Dass diese Retention des Chinins in den Lungen rein mechanisch durch die behinderte Zirkulation erklärt werden kann, ist unwahrscheinlich. Vielmehr müssen wir uns vorstellen, dass das Alkaloid dort, an bestimmte Substanzen gebunden, liegen bleibt.

Darüber einen sicheren Aufschluss zu erhalten, ist sehr schwer, doch können wir aus unseren Resultaten einiges entnehmen, das uns in diese Richtung weist. Ueberblicken wir unsere Versuche, so fällt auf, dass wir ganz besonders da Chinin gefunden haben, wo Leukozyten in grosser Zahl vorhanden waren. So blieb das Chinin im Abszesseiter 3 Wochen lang liegen, so reicherte es sich im Infiltrat der Lungen, wo wir es besonders bei der grauen Hepatisation gefunden haben, recht erheblich an, es ist in grösserer Menge in dem rein eitrigen Sputum nach der Krise noch längere Zeit nachweisbar, wir haben es in der Milz gefunden und ausserdem im Blut, wo es nach Untersuchungen von Giemsa und Schaumann sowohl im Serum gelöst als an die Blutkörperchen gebunden transportiert wird. Seine Anreicherung in der Nebenniere und im Gehirn widerspricht der stofflichen Zusammensetzung dieser Organe nach diesen Beobachtungen durchaus nicht. Wo wir nun andererseits wissen, wie das Chinin in höherer Konzentration ganz besonders auf die weissen Blutkörperchen wirkt, wie nach Kerner im Nativpräparat des Blutes bei Zusatz von Chinin die Leukozyten ihre Granulierung ändern



und gelähmt erscheinen, wie nach Binz ihre Zahl im kreisenden Blute des Warmblüters sinkt und ihre Auswanderung aus den Netzgefässen des Frosches unter Chinin aufhört, so ist der Gedanke nicht so fernliegend, dass das Chinin zu den Leukozyten in irgendeinem besonderen Zusammenhang steht. Diese Frage hat auch für die Klinik und die Behandlung der Pneumonie ihre Wichtigkeit; bei der grossen Bedeutung der Leukozyten für die Bekämpfung und Ueberwindung der Infektion wie für die Lösung des Lungeninfiltrates müsste es unbedingt bedenklich erscheinen, wenn durch das injizierte Chinin die weissen Blutkörperchen geschädigt würden. In sehr ausführlichen Untersuchungen wurde festgestellt, dass das Verhalten der Leukozyten durch die therapeutischen Chinininjektionen von 0,5—1,0 g in keiner Weise beeinflusst wird; die von Kerner an den Leukozyten der Tiere beobachteten Vergiftungserscheinungen beginnen erst bei viel höheren Gaben, die, auf den Menschen berechnet, 3 g mehrmals täglich übersteigen. Es fehlt also kleinen Chininmengen diese Wirkung auf die weissen Blutkörperchen, mit anderen Worten, der vom Chinin ausgehende, die Leukozytose herabsetzende Reiz fällt gar nicht ins Gewicht gegenüber dem viel mächtigeren in umgekehrter Richtung ihm entgegenwirkenden Reiz, der von der Infektion ausgeübt wird. Trotzdem aber lässt sich nachweisen, dass jener zwar unterdrückt, aber tatsächlich vorhanden ist. Sofort nach der Chinininjektion sinkt die Leukozytenzahl, erreicht aber schon nach 1—$1^1/_2$ Stunden mit etwa $^2/_3$ des ursprünglichen Wertes ihr Minimum, und steigt dann sehr schnell, etwa im Verlauf einer weiteren halben Stunde, wieder bis zum ursprünglichen Werte an. Dies findet sich gleicherweise beim normalen Menschen wie beim Pneumoniker mit seiner üblichen Hyperleukozytose. Die Auffassung, dass sich in diesem Falle von zwei einander entgegenwirkenden Reizen der eine vom Chinin ausgehende für kurze Zeit durchsetzt, wird dadurch unterstützt, dass diese Erscheinung nur bei einer erstmaligen Chinininjektion auftritt, wo das Chinin plötzlich, shockartig als neuartiger Reiz wirkt, aber nicht mehr bei einer 2. oder 3. Injektion, auch wenn 24 oder 48 Stunden dazwischen liegen, beobachtet wird[1]). Eine praktische Bedeutung kann diesem kurzdauernden Sinken der Leukozytenzahl, im Gegensatz zu ihrem Verhalten bei der Serumbehandlung der Pneumonie, nicht zukommen, doch zeigt sich auch hier wieder, dass zwischen Chinin und Leukozyten irgendeine nähere Beziehung bestehen muss.

Zu alledem wissen wir vom Optochin, dem nahen chemischen und physiologischen Verwandten des Chinins, dass es weniger im Blutserum als gerade an die Blutkörperchen gebunden transportiert wird (Morgenroth und Ginsberg), und schliesslich ist in den Versuchen von Lippmann (23) für das Optochin der Beweis erbracht, dass es, um wirksam zu sein, der Gegenwart der Leukozyten bedarf. Denn bei Tieren, die mit Thorium aleukozytär gemacht sind, fehlt ihm z. B., im Gegensatz zum Salvarsan, jede Wirkung. Und zuletzt finden wir in den Fällen,

1) Die näheren Angaben sollen in einer monographischen Darstellung der klinischen und pharmakologischen Untersuchungen gemacht werden.



wo die Leukozyteninfiltration in den Lungen lange Zeit weiterbesteht, ebenso lange Spuren von Chinin im Harn. Somit haben wir eine stattliche Anzahl von Tatsachen, unzweideutigen Experimenten und Wahrscheinlichkeiten gesammelt, um diese Ansicht in das Gebiet der Möglichkeiten zu rücken.

Ein Experiment sollte das sicherstellen. Es ist negativ ausgefallen, doch wurde eine ungünstige Versuchsanordnung getroffen, welche das Experiment nicht bindend macht, so dass die Möglichkeit besteht, bei seiner Wiederholung ein richtigeres und anderes Ergebnis zu erzielen. Wir hatten eine grosse Menge Eiter, dem wir ein bekanntes Quantum Chinin zusetzten, durch Zentrifugieren in klare Flüssigkeit und Aufschwemmung von Eiterkörperchen zerlegt und untersucht, ob sich das Chinin etwa in verschiedenen Verhältnissen zwischen den beiden Portionen verteilt habe. Das war nicht der Fall, sondern mit genügender Genauigkeit hatte es sich zwischen den beiden Teilen, die im Mengenverhältnis von 1 : 2 standen, im Verhältnis von 1 : 2 verteilt. Der Eiter aber bestand nicht aus lebenden Leukozyten, sondern aus Lymphozyten, die in ihrer Mehrheit abgestorben und bereits zerfallen waren; der Eiter stammte aus einem tuberkulösen Empyem eines Kindes. Unser Versuch hat also den Verhältnissen, für die er etwas aussagen sollte, nicht entsprochen. Er wird bei nächster Gelegenheit wiederholt werden.

Wir machen aus den gewonnenen Resultaten unsere Schlüsse: Die subkutane Einverleibung des Chinins hat zur Folge, dass die Chininkonzentration, die im Blute erreicht wird, um ein Vielfaches höher ist, als man sie nach der Resorption aus dem Darm beobachtet. Auch die Anreicherung in den Organen scheint bei der subkutanen Injektion höher zu sein und länger anzuhalten. In der pathologisch veränderten Lunge reichert sich das Chinin in ganz besonderem Masse und in höherer Konzentration als in der Milz oder im Blute an. Diese Tatsache ist für das Zustandekommen einer Chininwirkung auf die Pneumokokken bei der menschlichen Lungenentzündung ganz besonders bedeutungsvoll. Das Argument, dass bei dichter Infiltration das Chinin die eingeschlossenen Kokken nicht erreichen kann, wird damit hinfällig. Ich erinnere an die Auseinandersetzungen von E. Meyer (7) über das Zustandekommen von Lysis und Krisis bei chemotherapeutischer Behandlung der Pneumonie. Diese fussen darauf, dass bei Spätbehandlung nur die im Blute vorhandenen Kokken und nicht die im Infiltrat eingeschlossenen geschädigt werden. Dies ist jedenfalls für das Chinin nicht haltbar; entsprechend sehen wir auch, dass gerade bei der Chinintherapie die lytische Entfieberung noch seltener ist als sonst. Ob dies für das Optochin in gleicher Art gelten muss, ist nicht untersucht. Möglicherweise liegt hier ein Unterschied zwischen Optochin und Chinin, der sich auch darin äussert, dass einmal die Optochinwirkung ziemlich gleichmässig eintritt bei oraler und parenteraler Einführung, und dass der Erfolg bei der Optochinbehandlung in weit höherem Masse, als es beim Chinin der Fall ist, von dem möglichst frühzeitigen Beginn der Behandlung abzuhängen scheint. Was die Abtötung der Pneumokokken im Blute betrifft, so wird diese sicherlich stattfinden, doch muss betont werden, dass der Organismus sich der in die Blutbahn eingedrungenen Kokken im allgemeinen aus eigener Kraft rasch zu entledigen vermag. Nach Bärmann's (6) Untersuchungen sind in den weitaus meisten Fällen schon



vor der Krise die Kokken aus dem Blute verschwunden oder ihre Anzahl vermindert, so dass hierin keineswegs ein Beweis für die Wirksamkeit eines chemotherapeutischen Mittels liegt. Ganz zu unrecht wird in der Optochinliteratur behauptet, dass die Verminderung der Kokken im Blute vor der Krise den absoluten Beweis für die bakterientötende Wirkung durch Optochin bedeute.

Wir kommen also zu der Auffassung, dass vielleicht gerade in den Lungen weniger wie im Blute die Kokken durch das Chinin getötet oder geschädigt werden können; dass sich im Auswurf noch lebensfähige Kokken finden, beweist natürlich nicht das Gegenteil. Die Anreicherung des Chinins im Blut und in den Organen, wie wir sie nach der subkutanen Injektion gefunden haben, erklärt die verminderte Ausscheidung durchaus. Niemals ist festgestellt worden, dass die ausgeschiedene Chininmenge in ihrer Gesamtheit vermindert ist, sondern nur, dass innerhalb der ersten drei Tage die Chininausscheidung geringer ist, sich aber gleichzeitig länger hinzieht. Diese Erscheinungen erklären sich ohne weiteres aus der Anreicherung im Körper. Eine gesteigerte Zerstörung des Chinins anzunehmen, erscheint nicht notwendig.

Was nun die lange Ausscheidungszeit anbetrifft, die wir für einzelne Fälle beobachtet haben, so hat diese praktisch nichts zu bedeuten. Ganz falsch ist es natürlich, zu glauben, dass durch den Nachweis dieser eventuell monatelangen Dauer, die bisher geltende Ansicht, dass der grössere Teil des Chinins im Körper zerstört wird, ungültig sei. Da die minimalen Chininmengen im Urin kontinuierlich abnehmen und im allgemeinen die Ausscheidung zu einer Zeit unter die nachweisbare Menge gesunken ist, wo dies rechnerisch bei gleichbleibendem Verhältnis der Ausscheidungsgrössen des einen Tages zum nächstfolgenden der Fall sein muss, so ist, wenn wir die immer kleiner werdenden Spuren uns, mathematisch gesprochen, ins Unendliche ausgeschieden denken, doch die Summe aller dieser Mengen addiert nach der Formel der unendlichen geometrischen Reihe ein endlicher Wert und erreicht schliesslich das Doppelte des Ausscheidungswertes am ersten Tage. Wenn also Mariani die Ausscheidungsgrösse für den ersten Tag mit 18,4 pCt. der gesamten zugeführten Menge angibt, so ist nach dieser Rechnung die Summe aller überhaupt ausgeschiedenen immer kleiner werdenden Mengen 36,8 pCt.; das stimmt ausgezeichnet zu dem allgemein angenommenen Wert von etwa 40 pCt. der Gesamtmenge Chinin, der bei oraler Zuführung unverändert wieder zur Ausscheidung kommen soll; dieser ist als Mittel aus den sehr zahlreichen in der Literatur niedergelegten Untersuchungen errechnet. Es besagt eben diese lang sich hinziehende Ausscheidung weiter nichts, als dass der Körper imstande ist, das Alkaloid wahrscheinlich an gewisse Substanzen gebunden sehr lange zurückzuhalten und dann ganz allmählich wieder abzugeben. Praktische Bedeutung muss dieser letzten Tatsache abgesprochen werden.



Zusammenfassung.

1. Aus dem Schwellenwert der Kaliumquecksilberjodidreaktion (d. h. der geringsten Chininkonzentration, die zum positiven Ausfall der Reaktion notwendig ist) kann man bei quantitativen Arbeitsmethoden kleinste nicht mehr wägbare Chininmengen zuverlässig ihrer Grössenordnung nach abschätzen.

2. Bei subkutaner Chinininjektion wird ein Chinindepot unter der Haut errichtet.

3. Bei Resorption aus diesem Depot wird eine viel höhere Chininkonzentration im Blut erreicht und für mehrere Stunden auf einer Höhe gehalten, als sie bei Resorption aus dem Darm zu erzielen ist. Nach mehrfachen Injektionen tritt eine Kumulation im Blute ein.

4. Das Chinin reichert sich in den Organen an und ist in einigen noch zu einer Zeit zu finden, wo es im Blute längst nicht mehr nachweisbar und seine Ausscheidung durch die Nieren, praktisch gesprochen, beendigt ist. Die pneumonisch infiltrierte Lunge enthält noch nach 4 Tagen das Chinin in einer Konzentration, welche die höchste im Blute überhaupt beobachtete noch übertrifft.

5. Der Pneumoniker scheidet mit seinem Auswurf noch lange Zeit nach der Injektion kleine Chininmengen aus.

6. Die Ausscheidung durch die Nieren ist nach subkutaner Injektion nur verzögert, nicht verringert. Es tritt also keine vermehrte Zerstörung des Chinins im Körper ein. Bei späterem Beginn und geringerem Anfangswert zieht sich die Ausscheidung über eine längere Zeit hin. Bei verzögerter Lösung des Lungeninfiltrates können ausserordentlich lang geringste Chininspuren ausgeschieden werden.

7. Zwischen Chinin und den Leukozyten müssen besondere Beziehungen bestehen.

Literaturverzeichnis.

1) Aufrecht, Die Lungenentzündungen. Nothnagel's spez. Path. u. Ther. — 2) v. Huss, Die Behandlung der Pneumonie. Leipzig 1861. — 3) Jürgensen, Handb. d. spez. Path. u. Ther. v. Ziemssen. — 4) Sée, Die Krankheiten der Lunge. Berlin 1886. — 5) Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 34 u. 44. — 6) Bärmann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1914. Nr. 15. — 7) E. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 45. — 8) Binz, Chinin. Berlin 1875. — 9) Lippmann, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1916. Bd. 24. — 10) Kerner, Pflüger's Arch. Bd. 2, 3, 4. — 11) Giemsa und Schaumann, Beihefte d. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. — 12) Flückiger, N. Jahrb. d. Pharm. Bd. 37. S. 130. — 13) Merkel, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902. S. 165. — 14) Personne, Journ. de chimie et pharm. Bd. 28. — 15) Schmitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1907. — 16) Skraup, Zur Konstitution der Chininbasen. Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. — 17) Mariani, Atti della società per gli studi della malaria. — 18) Wright, The Lancet. 1912. 14. u. 21. Dez. — 19) Kleine, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 38. — 20) Flamini, Atti della società per gli studi della malaria. 1906.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

XVI.

Aus der I. med. Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. K. F. Wenckebach) und der III. med. Abteilung des Kaiserin Elisabeth-Spitals in Wien (Vorstand: Prof. Dr. W. Falta).

Ueber den Einfluss des Pituitrins auf die Konzentration und den Chlorgehalt des menschlichen Blutserums.

Von

Prof. Dr. **G. Modrakowski** und Cand. med. **G. Halter.**

Magnus und Schaefer[1]), welche zuerst in Tierversuchen den Einfluss von Hypophysenextrakten auf die Nieren untersuchten, stellten eine starke diuretische Wirkung fest. In einigen ihrer Versuche konnten sie jedoch statt der gewöhnlichen Anregung der Diurese im Gegenteil eine Hemmung beobachten. Schaefer und Herring[2]) kamen deshalb zu dem Schlusse, dass sich in der Hypophyse zwei antagonistische Körper befinden: ein Diurese erregender und ein hemmender.

Falls dem so ist, so müssen wir annehmen, dass in den fabrikmässig hergestellten Hypophysenextrakten der hemmende Körper bei weitem überwiegt. Diese Auszüge sind zum grössten Teil aus dem Hinterlappen der Hypophyse unter Einbeziehung von mehr oder minder grossen Partien der Pars intermedia hergestellt. Nachdem R. v d. Velden[3]) als erster die Hemmungswirkung von Hypophysenpräparaten auf die Diurese an nierengesunden Menschen wie auch bei Nephrosen und Diabetes insipidus nachgewiesen hatte, sind sie von einer ganzen Reihe von Autoren bei Polyurikern bzw. bei Polydipsikern angewandt worden, immer mit dem Erfolge einer starken Diureseeinschränkung. [Literatur bei Eisner[4]) und Bab[5])].

Römer[6]) zeigte dann an Kaninchen, dass intravenöse Injektion eines reinen Kolloidextraktes aus Rinderhypophyse stets ein langsames

1) Journ. of Phys. 1901. Bd. 9. S. 27.

2) Philos. Transactions Roy. Soc. 1908. Ser. B. S. 199.

3) R. v. d. Velden, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 45.

4) G. Eisner, Ueber die hemmende Beeinflussung der Polyurie beim Diabetes insipidus durch Hypophysenhinterlappenextrakte. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 10. H. 5 u. 6.

5) H. Bab, Die Hypophyse als Regulator der Diurese und des spezifischen Gewichtes des Harnes. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 48 u. 49.

6) G. Römer, Die Beziehungen zwischen der Funktion der Hypophysis cerebri und dem Diabetes insipidus. Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 108.



Absinken der Diurese im Verlaufe von zwei Stunden nach sich zieht: nach vier Stunden beobachtete er stärkste Hemmung und dann wieder allmähliches Ansteigen zur alten Höhe. Er schreibt daher die Hemmungswirkung vor allem den Kolloidsubstanzen der Hypophyse zu, während die diuresesteigernde Wirkung einer zweiten im Hinterlappen des Organes enthaltenden Substanz zukäme.

Demgegenüber stellten v. Konschegg und Schuster[1]) ebenfalls an Kaninchen fest, dass es nicht nur mit der Kolloidsubstanz, sondern mit jedem Hypophysenextrakt, der im kurzfristigen Tierversuch eine beträchtliche Vergrösserung der Diurese erzeugt, gelingt, auch eine Hemmung nachzuweisen. Die Beschleunigung der Diurese tritt stets hervor, wenn nur kleinere Dosen injiziert werden und die Beobachtung sich nur auf etwa 20 Minuten erstreckt. Erfolgt sie dagegen längere Zeit, so zeigt sich, dass der akut einsetzenden Diuresevermehrung stets, meist schon nach 10 Minuten, eine deutliche Einschränkung folgt. Hervorzuheben ist, dass die genannten Forscher durch Eingiessen von je 60 ccm Wasser in den Magen in zweistündigen Intervallen ihre Versuchtiere besonders wasserreich gemacht hatten und während der Diuresehemmung den Wassergehalt um 2 pCt. erhöht fanden.

Am Menschen zeigten Frey und Kumpiess[2]), in einer exakten Versuchsanordnung, dass der Hypophysenextrakt ebenfalls trotz fortdauernder gleichmässiger Flüssigkeitszufuhr die Diurese hemmt. Sie verabreichten ihren Versuchspersonen halbstündig je 250 ccm Flüssigkeit, wovon 50 ccm Milch waren. Dabei stellte sich die Diurese nach 4 bis 6 Stunden auf ein annähernd konstantes Niveau ein. Injektion von 1 ccm Pituglandol machte auch unter diesen Bedingungen eine sehr starke Diuresehemmung, die etwa 4 Stunden anhielt. Nach Ablauf der Hemmungsperiode setzte dann eine Harnflut ein.

Die Tatsache, dass unter der Einwirkung von Hypophysenextrakten in den Körper eingeführtes Wasser längere Zeit zurückgehalten wird, regt die Frage an, wie sich der Organismus mit diesem Zuwachs von Flüssigkeit abfindet, wo er ihn zunächst unterbringt, ob im Blute oder in den Geweben und welche Veränderungen dabei in der Blutzusammensetzung vor sich gehen.

Durch Vergleich der Blutzusammensetzung mit der Ausscheidung und Konzentration des Urines waren sicherlich auch interessante Aufschlüsse über die Arbeit der Nieren, ihre sogenannte Konzentrationsfähigkeit usw. zu erwarten. Ebenso liess sich bei geeigneter experimenteller Anordnung Aufklärung über den Mechanismus der Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Niere erwarten. Es ist bisher noch keineswegs geklärt, ob, wie manche Autoren annehmen, eine direkte Wirkung auf das Nierenepithel, die uns nicht wahrscheinlich erscheint, vorliegt, oder ob die Diuresehemmung nur durch Einwirkung auf die Blutgefässe, bzw. die Nerven

1) A. v. Konschegg u. Schuster, Ueber die Beeinflussung der Diurese durch Hypophysenextrakte. Deutsche med. Wochenschr. 1915. S. 1091.

2) W. Frey u. Kumpiess, Die Beeinflussung der Harnausscheidung durch Pituglandol. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914. Bd. 2. S. 380.



der Niere zustandekommt. Leider verhinderten uns die durch die Kriegsverhältnisse bedingten Schwierigkeiten, experimentelle Untersuchungen zur Lösung dieser Fragen vorzunehmen; wir mussten uns darauf beschränken, zunächst zu untersuchen, ob und welche Veränderungen in der Blutzusammensetzung nach Einführung von Hypophysenextrakten auftreten. Ehe wir zur Besprechung unserer Versuche übergehen, möchten wir in Kürze noch einige Angaben aus der Literatur über die Abscheidung von Kochsalz und Phosphaten und die damit zusammenhängende stärkere Konzentrierung des Harnes unter der Einwirkung von Hypophysenextrakten anführen.

Schon van der Velden bemerkt, dass der Urin bei Diabetes insipidus nach Pituitrininjektion zwei- bis dreimal stärker konzentriert wird und die prozentuelle Ausscheidung von Kochsalz, Phosphaten und Stickstoff im Urin um das zwei- bis dreifache anwächst. Frey und Kumpiess fanden am gesunden Menschen während der Herabsetzung der Diurese ein entsprechendes Ansteigen des spezifischen Gewichtes des Urines und des Prozentgehaltes an Kochsalz und Phosphaten, während die absoluten Werte vermindert waren. Dagegen ergab sich auch absolut eine Vermehrung der Ausscheidung dieser Salze trotz der Diuresehemmung, wenn gleichzeitig mit der Flüssigkeitszufuhr auch Kochsalzzulagen erfolgten. Die Autoren nehmen deshalb an, dass der Hypophysenextrakt die Kochsalzausscheidung elektiv günstig beeinflusst. Ob durch Wirkung auf die Niere allein, oder durch Mobilisierung von NaCl in seinen verschiedenen Depots, lassen sie dahin gestellt sein.

v. Konschegg und Schuster fanden am gesunden Menschen Herabminderung der Ausscheidung von Wasser, Kochsalz und Phosphaten, während dabei in der prozentualen und molekularen Konzentration des Urins keine Aenderung auftrat. Dagegen nahm die Konzentration in einem Falle von Diabetes insipidus erheblich zu, eine Feststellung, welche mit den Angaben zahlreicher Autoren, die Polyuriker und Polydipsiker mit Hypophysenextrakten behandelten, durchaus übereinstimmt. Nirgends jedoch finden sich Angaben, dass es durch regelmässige Injektion von Hypophysenpräparaten zu einer dauernden negativen Bilanz der einen oder anderen Substanz käme und dadurch z. B. eine Chlorverarmung des Organismus herbeigeführt werden könne. Im Gegenteil hat Elfer[1]) durch Stoffwechselversuche an einem während 21 Tagen mit Pituitrininjektionen behandelten Patienten nachgewiesen, dass ausser einer vorübergehenden Retention von P, Ca und Mg keine wesentlichen Aenderungen im Mineralstoffwechsel erfolgen. Der Eiweisstoffwechsel wurde ebenfalls nicht verändert.

Aus den Aeusserungen der Untersucher geht hervor, dass die zahlreichen unter verschiedenen Namen im Handel befindlichen Hypophysenextrakte im ganzen alle die gleiche Wirkung haben und sich nur graduell von einander unterscheiden. Als besonders wirksam hat sich das Pitui-

1) A. Elfer, Ueber die Wirkung des Extraktes aus dem Infundibularteile der Glandula pituitaria unter pathologischen Verhältnissen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1913. Bd. 110. S. 259.



trin. infundibulare (Parke, Davis & Co.) wie anderen Forschern so auch uns erwiesen. Da wir genügend Vorrat an diesem wirksamen Präparate hatten, so wurden die nachfolgenden Versuche alle mit Pituitrin vorgenommen.

Durch einen Vorversuch an Kaninchen bemühten wir uns zunächst festzustellen, in welcher Richtung Veränderungen des Blutes nach Injektionen von Hypophysenextrakten überhaupt zu suchen wären. Wir infundierten einem durch Chloralhydrat narkotisierten Kaninchen grosse Mengen von 0,45 proz. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Nach Einfluss von 300 ccm erhob sich die Diurese auf das fünf- bis achtfache der Norm. Es wurden nun 0,02 Pituitrin injiziert und der NaCl Einlauf in gleicher Weise fortgesetzt. Darauf trat im Verlaufe von 50 Minuten keine wesentliche Verminderung der Diurese ein, wohl aber im Anschlusse an eine dann vorgenommene zweite und dritte Injektion von 0,2 Pituitrin. Trotz Fortsetzung des Einlaufes kam es zu vollständiger Anurie. Im Blute ergab sich als Folge der Infusion starkes Absinken des Hämoglobins, des Serumeiweisses und des Kochsalzes. Diese Veränderungen blieben nach der ersten Pituitrininjektion im gleichen Sinne bestehen, während nach den beiden folgenden sich der Prozentgehalt des NaCl im Serum zu dem ausserordentlich hohen Werte von 0,87 pCt. erhob, gegen 0,57 pCt. in der Norm. Auf der Höhe der Diurese enthielt der Harn des Versuchstieres 0,41 pCt. NaCl und ergab eine Gefrierpunkterniedrigung von $-0{,}35^{\circ}$. Nach den Pituitrininjektionen wurde in den letzten Urinportionen, bevor völliges Stocken der Harnabsonderung eintrat, ein NaCl-Gehalt von 1,14 pCt. und $\delta = -1{,}13^{\circ}$ gefunden.

Leider waren wir, wie schon erwähnt, nicht in der Lage, noch mehr und exaktere Tierversuche vorzunehmen, und mussten unsere weiteren Beobachtungen ausschliesslich am Menschen machen.

In einer Reihe von Fällen wurden Chlorbestimmungen im Harn gemacht, die aber nichts wesentlich Neues brachten. Im Allgemeinen ergab sich mehr oder minder ausgeprägte Zunahme des NaCl-Prozentes in den konzentrierten Harnportionen bei eher herabgesetzter Tagesausscheidung. Bei Kochsalzbelastung mit 10 g, wobei die Versuchspersonen 5 Stunden nüchtern blieben, ergab sich einmal (Versuch an I. K. S. 344) eine Ausscheidung von 10,83 g, nach Pituitrin gegen 6,6 g ohne Injektion, also eine Bestätigung des Befundes von Frey und Kumpiess. Eine andere Versuchsperson, die unter den gleichen Bedingungen 15 g Kochsalz erhielt, schied jedoch nach Pituitrin nur 13,4 g aus, gegen 17 g am Kontrolltage. Ebenso waren die Resultate schwankend bei Nüchternversuchen mit fünfstündiger Beobachtung, bei denen also die Versuchspersonen sowohl das Harnwasser wie Kochsalz aus ihrem Körperbestande hergaben. Dabei beobachteten wir manchmal, wie im Versuch an I. K. nach Pituitrin vermehrte, aber auch in anderen Fällen verminderte Kochsalzausscheidung.

Offenbar spielen hier neben der Pituitrinwirkung noch weitere Faktoren wie Wasser und Chlorbestand des Organismus und anderes mehr mit, was sich nur bei exakteren Versuchsbedingungen, als wir sie einhalten konnten, genau übersehen liesse.



Bei unseren zahlreichen Pituitrininjektionen (fast immer 1 Ampulle = 1 mg Pituitrin) haben wir in der Regel keinerlei unangenehme Nebenerscheinungen beobachtet; nur ausnahmsweise klagten die Patienten über etwas Kopfschmerz. Objektiv fiel stets bald nach der Injektion eine hochgradige Blässe der Patienten auf, die gegen $1^1/_2$ Stunden anhielt. Auf Einschnitt ins Ohrläppchen oder in eine Fingerbeere floss in dieser Zeit das Blut nur äusserst spärlich, so dass man Mühe hatte, das nötige Untersuchungsmaterial zu erhalten. Trotz der hochgradigen Verengerung der Hautgefässe liessen sich bei der angegebenen Dosierung keine irgendwie wesentlichen Veränderungen des Pulses und Blutdruckes, namentlich keine Erhöhung des letzteren feststellen. Die Hemmungswirkung auf die Diurese dauerte durchschnittlich 4 Stunden. Danach erfolgte abhängig vom Wasserreichtum des Individuums sowie der Flüssigkeitszufuhr eine erhöhte Harnflut oder auch nicht, so dass die 24 stündige Harnmenge je nachdem vermehrt oder auch vermindert war. Bei wasserarmen Individuen war die erste Harnportion nach Abklingen der Pituitrinwirkung stets sehr konzentriert, stark alkalisch und durch Phosphate getrübt, die häufig ein schillerndes Häutchen an der Oberfläche bildeten. Im übrigen haben wir von genaueren Bestimmungen der Ausscheidungsverhältnisse wegen der Schwierigkeit der Beschaffung von Standarddiäten absehen müssen.

I. Die Pituitrinwirkung auf die Diurese bei einmaliger erhöhter Wasserzufuhr.

Um möglichst einfache Versuchsbedingungen zu haben, untersuchten wir zunächst den Einfluss von Pituitrin auf die von Volhard, Michaud und Schlecht zur Prüfung der Nierenfunktion angewendete Verdünnungs- und Konzentrationsprobe.

Die Versuchspersonen tranken früh nüchtern nach Entleerung der Blase $1^1/_2$ Liter Leitungswasser und entleerten dann ihren Harn in $^1/_2$stündigen Intervallen während der nächsten 4 Stunden, in denen sie weder Speise noch Trank aufnahmen. Dann erhielten sie für den Rest des Tages nur Trockenkost. Bekanntlich scheidet der Gesunde dabei die aufgenommenen 1500 ccm Wasser in grossen, sehr verdünnten Einzelportionen in 2 bis 3, spätestens 4 Stunden aus, während nachher das spezifische Gewicht bei entsprechender Herabminderung der Harnmenge bis gegen 1030 ansteigt.

Für die Versuche wurden möglichst solche Patienten ausgewählt, die bei der obigen Probe eine annähernd normale Nierenfunktion zeigten.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, schied der Pat. Johann V. die ganze zugeführte Wassermenge nebst einen Ueberschuss von 540 ccm in gehörig verdünntem Urin während der nächsten $2^1/_2$ Stunden nach dem Trinken aus. Die dann folgende Konzentrierungsperiode ergab einen dem normalem Ausfalle der Probe entsprechenden hochkonzentrierten Harn. Die 24 stündige Urinmenge betrug 2370 ccm.

Derselbe Versuch nach Pituitrin zeigte zunächst eine 4 stündige Diuresehemmung, so dass von den eingeführten $1^1/_2$ Liter Wasser in dieser Zeit nur 60 ccm im Urin von sehr hohem spezifischen Gewicht erschienen. Es wurde also unter Bedingungen, die normal eine mächtige Harnflut mit sehr niedrigem spezifischem Gewicht hervorrufen, nur



eine ganz geringe Menge hochkonzentrierten Harnes ausgeschieden. Darum liegt es unseres Erachtens näher, hier nicht von einer Erhöhung der Konzentrationsfähigkeit, die ja, wie der erste Versuch beweist, bei dem Patienten normal war, sondern eher von einer Aufhebung der Verdünnungsfähigkeit der Niere zu sprechen; die erhöhte Konzentration wäre dann nur die Folge der mangelnden Wasserexkretion. Im übrigen ist an dem Versuche bemerkenswert, dass nach Pituitrin die eingeführte Wassermenge von 1500 ccm überhaupt nicht vollständig durch die Nieren zur Ausscheidung kam, da die 24 stündige Urinmenge nur 1280 ccm gegen 2370 ccm in der Norm erreichte. Es folgen nun zwei den vorhergehenden gleiche Versuche an einem orthostatischen Albuminuriker. Da diese wie übrigens alle Versuche bei Bettruhe stattfanden, so war eine Eiweissausscheidung eigentlich nicht zu erwarten. Sie trat auch beim einfachen Wasserversuche nicht auf, dagegen erwiesen sich die konzentrierten Harnportionen, welche von der neunten, der Pituitrininjektion folgenden Stunde ab ausgeschieden wurden, als stark eiweisshaltig (konf. Tabelle 1, D Urinportion von 7 Uhr abends bis 8 Uhr 30 Min. früh). Auch fanden sich granulierte Zylinder und ausgelaugte rote Blutkörperchen im Sediment. Im Laufe des folgenden Vormittags verschwand dann die Albuminurie wieder. Beim Wasserversuch (Tabelle 1, C) zeigte der Patient eine ziemlich normale Verdünnung, während die nachfolgende Konzentrierung etwas hinter der Norm zurückblieb. Die Verdünnungsperiode dauerte zwei Stunden.

Auf die Pituitrininjektion (Tabelle 1, D) folgte eine $4^1/_2$ stündige Periode von starker Herabsetzung der Diurese, während der nur geringe Mengen von konzentriertem Urin erschienen. Dann kam eine $3^1/_2$ stündige Periode verdünnten Harnes, in der nunmehr das eingeführte Wasser fast quantitativ ausgeschieden wurde, also zu einer Zeit, als der Patient längst auf Trockenkost gesetzt war. Nachdem er sich des zurückgehaltenen Wassers entledigt hatte, erfolgte die Absonderung eines sehr hochgestellten Urins, wobei sich zeigte, dass die Nieren des Patienten die im Volhard'schen Versuch nur bis zum spezifischen Gewichte von 1026 konzentrierten, dieses bis auf 1033 zu erheben vermögen.

Die 24stündige Urinmenge von 2340 ccm übertraf die des Normalversuches von 1750 ccm. Es kam also die von Frey und Kumpiess erwähnte Harnflut nach Abklingen der Diuresehemmung durch Pituitrin zur Geltung.

Die nun folgenden Versuche wurden unter Berücksichtigung des Körpergewichtes sowie der Zusammensetzung des Blutserums in Bezug auf Eiweiss- und Hämoglobinwerte, sowie Chlorgehalt und molekulare Konzentration vorgenommen.

Der Chlorgehalt des Serums[1]) wurde nach der Methode von Rogée und Fritsch[2]) bestimmt, zum Vergleiche wurde auch die Methode von Hösslin angewandt.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die im hiesigen Laboratorium jetzt übliche Bestimmung der freien Chloride im Plasma war damals noch nicht ausgearbeitet.

2) Conf. Brugsch-Schittenhelm, Technik der klinischen Untersuchungsmethoden. 2. Teil. S. 787.



Tabelle I.

A. Johann V.: 20jährig, Schlosser, Rekonvaleszent nach Polyserositis: Normaler Diluierungsversuch. — B. Derselbe: Diluierungsversuch mit Pituitrin. — C. Josef N.: 15jährig, Kochlehrling, orthostatischer Albuminuriker: Scheidet während des ganzen Versuches kein Eiweis aus. Normaler Diluierungsversuch. — D. Derselbe: Diluierungsversuch mit Pituitrin.

Zeit	Johann V.				Josef N.				Ergebnisse der Versuche
	A: 15. 12. 1916		B: 18. 12. 1916		C: 20. 12. 1916		D: 12 1. 1917.		
	Harnmenge	Spez. Gew. bei 15°	Harnmenge	Spez. Gew. bei 15°	Harnmenge	Spez. Gew. bei 15°	Harnmenge	Spez. Gew. bei 15°	
6^{30}	6^{30}—7^{00} 1500 ccm Wasser getrunken	—	6^{30}—7^{00} 1500 ccm Wasser getrunken. 7^{00} 1 ccm Pituitrin subkutan	—	6^{30}—7^{00} 1500 cm Wasser getrunken	—	—	—	ad A: Die Verdünnungsperiode dauert von 7^{00}—9^{30}, also $2^1/_2$ Std., dabei werden insgesamt 2040 ccm Harn abgesondert. Dann folgt Sinken der Diurese während der Periode der Trockenkost mit zunehmender Konzentrierung des Harns.
7^{00}	230	1003	10		320	1002	—	—	
7^{30}	410	1002	20		420	1003	—	—	
8^{00}	440	1001	10	1032	520	1003	—	—	
8^{30}	460	1002	10		—	—	—	—	
9^{00}	280	1003	10		50		—	—	
							9^{00}—9^{30} 1500 ccm Wasser getr. 9^{30} 1 ccm Pituitrin subkutan	—	
9^{30}	220	1004	—	—	60	1015	35	1021	ad B: Nach Pituitrin: Von 7^{00} bis 11^{00}: 4 std. Diur.-Hemmung; während der ersten 2 Std. werden 60 ccm Harn abgesondert. Von 11^{00}—1^{30}: $2^1/_2$ stündige Verdünnungsperiode mit 1060 ccm Harn; Abnahme der Harnabscheidung mit zunehmender Konzentrierung.
10^{00}	100	1011	—	—	30		33		
10^{30}	30	1011	—	—	30	1020	—	—	
11^{00}	—	—	200	1005	25		38	1021	
11^{30}	—	—	140	1002	—		48		
12^{00}	—	—	—	—	50		—		
12^{30}	—	—	425	1002	—	1020	—	1024	
1^{00}	50	1026	190	1003	25		37		
1^{30}	—	—	105	1009	50		—	—	
2^{00}	—	—	30	1012	25	1020	97	1021	ad C: 2 stünd. Verdünnungsperiode mit 1260 ccm Harn.
2^{30}	—	—	—	—	45		—	—	
3^{00}	—	—	—	—	50	1022	210	1002	
3^{30}	—	—	—	—	25		210	1002	ad D: Nach Pituitrin: Von 9^{30}—2^{00}: $4^1/_2$ stünd. Diuresehemmung mit 288 ccm Harn. Von 2^{00}—5^{30}: $3^1/_2$ stünd. Verdünnungsperiode mit 1495 ccm Harn, seit 6^{30} Konzentrierungsperiode.
4^{00}	—	—	—	—	10		315	1004	
4^{30}	—	—	60	1022	—	1026	150	1006	
5^{00}	—	—	—	—	—		280	1004	
5^{30}	—	—	70	1022	15		330	1004	
6^{30}	—	—	—	—	—	—	200	1026	
7^{00}	—	—	—	—	—	—	35	1030	
8^{30}	70	1026	—	—	—	—	50		
6^{00} früh	80	1030	—	—	—	—	146	1033	
7^{00}	—	—	—	—	—	—	36		
8^{00}	—	—	—	—	—	—	50	1033	
8^{30}	—	—	—	—	—	—	40		
Summe	2370	—	1280	—	1750	—	2340	—	

Die Werte stimmten gut miteinander überein. Meist wurden Doppelbestimmungen gemacht, immer bei grösseren Abweichungen vom normalen NaCl-Gehalte des Blutes. Die Chloride des Harns wurden als NaCl nach Volhard titriert. Der grösste Teil dieser Analysen wurden von der Chemikerin Frl. Dr. phil. M. Richter-Quittner ausgeführt, was wir auch an dieser Stelle dankend anerkennen. Ferner bestimmten wir mit den Pulferich'schen Eintauchrefraktometer den Eiweissgehalt des Serums unter den aus den Arbeiten von Reiss[1]) und Veil[2]) bekannten Kautelen, stets bei Bettruhe der untersuchten Personen.

Das Hämoglobin wurde nach Autenrieth bestimmt (Ablesung nach 20 Minuten).

Die Messungen des Gefrierpunktes des Serums erfolgten mit dem Beckmann'schen Apparate, da uns der Apparat von Burian und Drucker für kleine Flüssigkeitsmengen nicht zur Verfügung stand. Daher mussten wir für jede Untersuchung, bei welcher Chloride und Gefrierpunkt des Serums bestimmt wurden, 40 bis 50 ccm Blut durch Venenpunktion entnehmen. Durch Einfügen der refraktometrischen und Hämoglobinbestimmungen in die Zeit zwischen den Blutentnahmen oder durch Blutentnahmen an verschiedenen Tagen am Ende der Bestimmungen von Serumeiweiss und Hämoglobin bemühten wir uns etwaige die Ergebnisse fälschende Einflüsse der Blutverluste auszuschalten. Ausserdem wurden in einer Anzahl von Versuchen nur refraktometrische und Hämoglobinbestimmungen gemacht, also überhaupt ohne Blutentnahme aus der Vene. Die Resultate stimmten mit den anderen Versuchen überein, so dass wir berechtigt sind, Versuchsfehler infolge der Blutentziehungen auszuschliessen.

Der besseren Uebersicht halber möchten wir das Verhalten der einzelnen untersuchten Blutbestandteile getrennt besprechen und zuerst die Veränderungen der Eiweiss- und Hämoglobinwerte, dann die des Chlors und der molekularen Konzentration bringen.

II. Die Wirkung des Pituitrins auf den Eiweiss- und Hämoglobingehalt des Serums.

Wir beginnen wieder mit der Gegenüberstellung eines normalen Wasserversuches und eines solchen nach Pituitrininjektion an dem 28jährigen Maschinenbauschlosser Ernst G.

Er befand sich zur Beobachtung auf der Klinik, da bei ihm während des Feldzuges im Schützengraben Enuresis nocturna aufgetreten war. Er hat angeblich als Kind daran gelitten. Während seines Aufenthaltes in der Klinik wurden nie Anzeichen von Bettnässen bei ihm bemerkt. Ausser einer mässigen Vergrösserung der Thyreoidea und geringem Lungenemphysem war an dem Pat. nichts Pathologisches nachweisbar. Die Verdünnungs- und Konzentrationsprobe wurde bei ihm zu wiederholten Malen vorgenommen, immer mit demselben Ergebnis: Es betrug dabei die Gesamtharnmenge in 24 Stunden gegen $2^1/_2$ Liter, die zugeführten $1^1/_2$ Liter Wasser wurden in etwa 2 Stunden nach der Aufnahme mit einem Ueberschuss von 100 bis 300 ccm oder auch quantitativ ausgeschieden; das niedrigste spezifische Gewicht war 1001, das höchste 1029. Am nächsten Morgen betrug das Körpergewicht nüchtern stets 0,7 bis 1,0 kg weniger als vor dem Versuche.

Der Patient reagierte also auf die grössere Flüssigkeitsaufnahme mit einer erheblichen Mehrausfuhr von Wasser, ein nicht ganz normales Verhalten, wie es aber häufiger zur Beobachtung kommt und wohl noch nicht als pathologisch angesehen werden kann.

---

1) Reiss, Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. Bd. 10.

2) Veil, Ueber die klinische Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112. S. 227 u. Bd. 113, S. 505.



Tabelle II.

A: Ernst G., 28 jährig, leichter Emphysematiker, normaler Diluierungsversuch. Das Körpergewicht beträgt früh nüchtern 71,9 kg, nach der Wasseraufnahme 73,4 kg, um 11^{45} 71 kg. Am nächsten Morgen 70,8 kg. Von 8^{30}—9^{00} Aufnahme von $1^1/_2$ Liter Wasser.

B: Derselbe. Diluierungsversuch mit Pituitrin. Das Körpergewicht beträgt früh nüchtern 71,5 kg, nach der Wasseraufnahme 73 kg, um 11^{45} 72,5 kg, am nächsten Morgen 71,3 kg. Von 8^{00}—8^{30} Aufnahme von $^1/_2$ Liter Wasser. 8^{30} Injektion von 1 ccm Pituitrin subkutan.

In beiden Versuchen wurden um 7^{00} und 10^{30} je 50 ccm Blut aus der Vena cubitalis zur Chlor- und Gefrierpunktbestimmung entnommen. Unmittelbar nach der ersten und vor der zweiten Venaepunktion wurde der Hämoglobin- und Eiweisswert des Serums im Blut aus dem Ohrläppchen bestimmt.

Zeit	A: Am 26. 3. 1917							B: Am 20. 3. 1917							Ergebnisse
	Harnmenge	Spez. Gew bei 15° C.	Refraktometerwert	Eiweiss pCt.	NaCl pCt.	δ	Hgb pCt.	Harnmenge	Spez. Gew. bei 15° C.	Refraktometerwert	Eiweiss pCt.	NaCl pCt.	δ	Hgb pCt.	
7^{00}	—	—	—	—	0,61	— 57	105,5	—	—	—	—	0,6	— 0,58	—	ad A: Von 9^{00}—10^{45} $1^3/_4$ stünd. Verdünnungsperiode, in welcher die aufgenommenen $1^1/_2$ Liter Wasser nebst einem Ueberschuss von 575 g ausgeschieden werden. So gut wie keine Veränderungen im Eiweiss- und Chlorgehalt des Serums. δ steigt um 0,01°. Hämoglobin bleibt etwa gleich. ad B: Von 8^{30}—11^{30} 3 stünd. Diuresehemmung, dann Absonderung von Urinportionen mittlerer Konzentration. Fehlen einer eigentlichen Verdünnungs- und Konzentrierungsperiode. Abnahme des Serumeiweisses. Erheblicher Anstieg des Chlorgehaltes. δ fällt um 0,02°. Starkes Absinken des Hämoglobins.
8^{00}	—	—	58	7,8	—	—	—	—	—	57,4	77	—	—	105	
8^{30}	110	1,014	—	—	—	—	—	95	1,016	—	—	—	—	—	
9^{00}	275	1,003	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
9^{15}	325	1,002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
9^{30}	230	1,003	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
9^{45}	280	1,002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10^{00}	255	1,002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10^{20}	280	1,002	57,3	7,7	—	—	—	—	—	54,3	7,04	—	—	93	
10^{30}	150	1,004	—	—	—	—	105	—	—	—	—	0,67	— 0,60	—	
10^{45}	280	1,002	—	—	0,62	— 0,56	—	—	—	—	—	—	—	—	
11^{00}	70	} 1,002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11^{30}	30		—	—	—	—	—	355	1,019	—	—	—	—	—	
2^{30}	—	—	—	—	—	—	—	620	1,009	—	—	—	—	—	
3^{30}	200	1,022	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4^{30}	305	1,029	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
7^{00}	—	—	—	—	—	—	—	225	1,019	—	—	—	—	—	
8^{00}	210	1,027	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
8^{30}	—	—	—	—	—	—	—	275	1,021	—	—	—	—	—	
8 früh	50	1,027	—	—	—	—	—	160	1,017	—	—	—	—	—	
Summe	3050	—	—	—	—	—	—	1730	—	—	—	—	—	—	

Das Protokoll eines Normalversuches, dessen Anordnung genau dem Pituitrinversuche entsprach, findet sich in Tabelle II, A. Nur ist zu bemerken, dass die Versuchsperson dabei, was sonst nie der Fall war, nach der Wasseraufnahme nicht die $^1/_2$stündigen Pausen einhalten konnte, sondern mehrere Male in $^1/_4$ stündigen Abständen urinieren musste. Demgemäss schied sie auch die zugeführte Wassermenge mit einem Ueberschuss von 575 ccm schon in nicht ganz 2 Stunden aus. Nach dieser Verdünnungsperiode ergab sich eine normale Konzentrierung, jedoch bei ungewöhnlich reichlicher Wasserausscheidung, so dass die Gesamtharnmenge am Versuchstage 3050 ccm erreichte. Derselbe Versuch mit Injektion von Pituitrin (Tabelle II, B) ergab neben der bereits früher festgestellten Diuresehemmung, die hier etwa 3 Stunden dauerte, im Gegensatz zum Verhalten der bisherigen Patienten das Ausbleiben der eigentlichen Verdünnungsperiode des Wasserversuches (das spezif. Gewicht fiel nur bis auf 1009) und ebenso der normalen hohen Konzentration in der Trockenkostperiode, da das spezifische Gewicht statt bis auf 1029 nur bis auf 1021 anstieg. Man könnte das in grober Weise ausdrücken: es sah aus, als ob der verdünnte und der konzentrierte Urin während der Diuresehemmung sich vermischt hätten, so dass dann ein Harn von mittlerer Konzentration resultierte. Jedenfalls ergab dieser Versuch, unter sonst gleichen Bedingungen der Wasserzufuhr keine Erhöhung sondern vielmehr eine Herabsetzung der Konzentrierfähigkeit der Niere durch Pituitrin.

Auf Tabelle II, B ist beim Wasserversuch $1^3/_4$ Stunden nach der Pituitrininjektion ein leichtes Absinken des Serumeiweisses erkennbar — von 7,7 auf 7,04 pCt. —; Auch der Hämoglobingehalt ergibt eine erhebliche Abnahme von 105 auf 93 pCt. Es ist also eine Verdünnung des Serums eingetreten, wie sie nach einfacher Wasseraufnahme nie erfolgt (vergl. Tabelle II, A sowie die Versuche von Veil[1]). Aus einer ganzen Reihe von Versuchen, die stets im gleichen Sinne ausfielen, sei noch einer angeführt, bei dem sich der Patient auf konstanter Diät mit gleichmässiger Flüssigkeitszufuhr von 2200 ccm täglich, die er zu bestimmten Stunden aufnahm, befand. Blutentnahmen aus der Vene wurden nicht gemacht, um eine dadurch mögliche Herabsetzung der Eiweiss- und Hämoglobinwerte zu vermeiden, die aber übrigens auch in Versuch V kaum zur Geltung kamen.

Der Patient, der 49jährige Sicherheitswachtinspektor Rudolf K. litt seit einiger Zeit an Urtikaria. Ausserdem bestand bei ihm mässige Herzhypertrophie. Der Blutdruck der Anfangs 135 mm Hg Riva-Rocci betragen hatte, wies zur Zeit des Versuches normale Werte auf. Der Urin war stets eiweissfrei; beim Konzentrierungsversuch stieg das spezifische Gewicht des Harnes meist nur bis 1024, manchmal jedoch bis 1028.

In Tabelle III finden sich die im Laufe zweier Vormittage bestimmten Werte des Serumeiweisses und Hämoglobins neben einander verzeichnet, am 22. 1. ohne, am 23. 1. mit einer Pituitrininjektion. Am

1) Veil, Ueber die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf die Blutzusammensetzung und Wasserbilanz. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 119. S. 378.



Normaltage kam gegen Mittag ein mässiger Anstieg des Serumeiweisses zur Geltung, während die Hämoglobinkurve mit einer angedeuteten Tendenz zur Abnahme verlief (von 122 pCt. auf 120 pCt.). Dagegen war bereits $^{1}/_{2}$ Stunde nach der Pituitrininjektion eine Abnahme sowohl des Serumeiweisses wie des Hämoglobins zu verzeichnen. Nach $1^{1}/_{2}$ Stunden war das Serumeiweiss auf seinen tiefsten Stand gesunken — von 7,5 auf 6,8 pCt. — während der Hämoglobinwert erst nach $2^{1}/_{2}$ Stunden mit 103 pCt. gegen Anfangs 122 pCt. am niedrigsten stand. In dieser Zeit hatte sich der Eiweissgehalt bereits wieder etwas über den Ausgangswert erhoben.

Tabelle III.

Serum- Eiweiss- und Hämoglobinbestimmungen an zwei Vormittagen, am ersten Tage Normalversuch, am zweiten mit Pituitrin. Patient befindet sich auf konstanter Diät und konstanter Wasserzufuhr seit dem 18. 1. 1917.

Rudolf K., 49jähriger Mann, der an Urtikaria leidet.

	Versuch VII am 22. 1. 1917			Versuch VIII am 23. 1. 1917		
	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.
8^{00}	56,3	7,48	122	56,5	7,5	122
8^{30}	—	—	—	Subkut. Injektion von 1 ccm Pituitrin		
9^{00}	—	—	—	54,18	7,0	116
10^{00}	—	—	—	53,2	6,8	114
11^{00}	57,2	7,7	121	56,1	7,4	103
12^{30}	57,3	7,72	120	57,4	7,7	—
	24 stündige Urinmenge 1935 ccm			24 stündige Urinmenge 1205 ccm		

III. Das Verhalten des Chlorgehaltes und der molekularen Konzentration des Blutserums nach Pituitrininjektion.

a) Bei gewöhnlicher Kost.

Aus Tabelle II, A ist das Verhalten des Hämoglobins, des Serumeiweisses, des Chlorgehaltes und der molekularen Konzentration beim typischen Verdünnungsversuch ersichtlich. Das Serumeiweiss zeigt dabei am Ende der Verdünnungsperiode eine ganz unwesentliche Abnahme. Die Hämoglobinwerte sind gleich geblieben. Der Chlorgehalt des Serums weist eine kaum merkliche Tendenz zum Ansteigen auf, während die molekulare Konzentration umgekehrt geringfügig abnimmt.

Im übrigen verweisen wir auf die gleichen Versuche an normalen Personen in der zitierten Arbeit von Veil, die unser Versuch bestätigt.

Wir führen zunächst zwei Pituitrinversuche mit je einmaliger Aufnahme von $1^{1}/_{2}$ Liter Wasser an (Volhard'scher Verdünnungsversuch) sowie einen Versuch bei grösserer Aufnahme von Wasser ($3^{1}/_{2}$ Liter): Tabelle IV.

Da zwei weitere Versuche bei konstanter Diät und gleichmässiger Flüssigkeitszufuhr die gleichen Versuchsresultate ergaben, Tabelle V, so werden die Versuche beider Tabellen zweckmässig gemeinsam besprochen. Die Versuchspersonen waren Ernst G. (litt im Schützengraben an Enuresis nocturna), Josef N. (Orthostat. Albuminurie) und Rudolf K. (Urtikaria).



Tabelle IV.

Versuche mit Pituitrin bei reichlicher Wasserzufuhr. Bestimmung von NaCl und δ im Serum.

			Zeit	NaCl pCt.	δ Grad	Bemerkungen
A.	Ernst G., 20. 3. 1917	Diluierungsversuch	7^{00}	0,6	— 0,58	—
		Trinken von $1^{1}/_{2}$ Lt. Wasser	$8-{}^{1}/_{2}9^{00}$	—	—	—
		Subkutan 1 ccm Pituitrin	8^{35}	—	—	—
			10^{30}	0,67	— 0,60	2 Std. nach d. Pituitrininjektion
B.	Josef N., 12. 1. 1917	Diluierungsversuch	8^{30}	0,61	— 0,56	—
		Trinken von $1^{1}/_{2}$ Lt. Wasser	$9^{00}-9^{30}$	—	—	—
		Subkutan 1 ccm Pituitrin	9^{15}	—	—	—
			12^{15}	0,75	— 0,54	$2^{1}/_{2}$ Std. nach d. Pituitrininjekt.
		Versuch mit Zufuhr von $3^{1}/_{2}$ Lt. Wasser ohne Nahrg.	5^{30}	0,69	—0,595	$7^{3}/_{4}$ Std. nach d. Pituitrininjekt.
C.	Rudolf K., 10. 1. 1916	Am Vortage 9. 1. 1917	6^{30}	0,6	—0,571	—
		Trinkt $1^{1}/_{2}$ Lt. Wasser	$6^{30}-7^{00}$	—	—	—
		Subkutan 1 ccm Pituitrin	7^{00}	—	—	—
		„ 1 ccm „	10^{30}	—	—	—
		Trinkt noch 2 Lt. Wasser	7^{30}	—	—	
			2^{15}	0,76	— 0,56	$7^{1}/_{4}$ Std. nach d. ersten Injektion $3^{3}/_{4}$ „ „ „ zweiten „

Tabelle V.

Pituitrinversuche bei der gleichen konstanten Amylazeen-Gemüsediät und 10 g Kochsalzzulage. Gesamtflüssigkeitszufuhr 2200 ccm. Bestimmung von NaCl und δ im Serum.

			Zeit	NaCl pCt.	δ Grad	Bemerkungen
A.	Ernst G., 20. 1. 1917		8^{00}	0,6	— 0,57	—
		Subkutan 1 ccm Pituitrin	9^{00}	—	—	—
			11^{00}	0,66	— 0,57	2 Std. nach d. Pituitrininjektion
		Subkutan 1 ccm Pituitrin	1^{15}	—	—	—
			5^{00}	0,75	—0,565	8 Std. nach der ersten Injektion $3^{3}/_{4}$ Std. nach d. zweiten „
		Am nächsten Morgen 21. 1.	8^{30}	0,6	— 0,59	—
B.	Rudolf K., 21. 1. 1917	Tägl. eine subkut. Pituitrininjektion 23. 1.		—	—	—
		24. 1.	9^{00}	0,6	—0,565	—
		25. 1.		—	—	—
		26. 1.	11^{00}	0,75	—0,543	2 Std. nach d. Pituitrininjektion

Die Blutentnahmen sind auf den Tabellen nicht besonders angeführt, es sei daher hier bemerkt, dass jeder Bestimmung von NaCl und δ die Entnahme von 40—50 ccm Blut durch Venenpunktion entspricht.

In allen auf den Tabellen IV und V verzeichneten Versuchen trat eine ausgesprochene Vermehrung des Chlorgehaltes im Serum nach den Pituitrininjektionen hervor. Der höchste Chlorgehalt wurde um die zweite Stunde nach der Injektion gefunden. Er blieb gegen 4 Stunden, also etwa entsprechend der Diuresehemmung bestehen und fiel dann mit der wiederkehrenden und fortschreitenden Harnabsonderung allmählich ab. Doch war er, wie aus Tabelle IV, B hervorgeht, am Ende der achten Stunde mit 0,69 pCt. immer noch recht hoch. Am nächsten Morgen entsprach der Chlorgehalt des Serums dann wieder der Norm (Tabelle V, B etwa 20 Stunden nach der Pituitrininjektion).

Die molekulare Konzentration zeigte im Gegensatz zur Chlorzunahme in fast allen Versuchen im Anschlusse an die Pituitrininjektion eine deutliche Tendenz zur Abnahme, unter Umständen wie auf Tabelle IV, B und Tabelle V, B bis zur unteren Grenze der Norm. Nur Ernst G. wies einmal eine Erhöhung der molekularen Konzentration nach Pituitrin auf (Tabelle II, B).

b) Im Nüchternversuch und bei Kochsalzaufnahme im Nüchternversuch.

Um festzustellen ob die Wasserzufuhr eine Bedingung für die Chloransammlung im Blute darstellt, haben wir an dem 16jährigen Gymnasialschüler Leo W. Nüchternversuche gemacht. Der junge Mann war etwas schwächlich, aber im übrigen gesund. Die letzte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme erfolgte am Tage vor den Versuchen beim Abendessen gegen 7 Uhr. Unter diesen Bedingungen hatte der Patient am 27. 3. 1917 um 7^{45} vormittag einen Gehalt an Serumeiweiss von 8,4 pCt., einen Hämoglobinwert von 91 pCt., um 10^{15} von 8,3 pCt. Serumeiweiss und 91 pCt. Hämoglobin. Um 10^{30} wurden 40 ccm Blut entnommen und darin der NaCl-Gehalt 0,66 pCt. $\delta = -0{,}56^0$ bestimmt. Bis 10^{30} entleerte der Patient 255 ccm Harn von 1,018 spez. Gewicht mit 1,4 pCt. NaCl also 3,57 g Gesamt-NaCl. Am 29. 3. um 8^{45} vormittag betrugen die Werte des Serumeiweisses 8,1 pCt., des Hämoglobins 90 pCt. Um 9 Uhr wurde 1 ccm Pituitrin subkutan injiziert. Um 10^{30} ergaben die Bestimmungen 7,7 pCt. Serumeiweiss, 83,5 pCt. Hämoglobin, einen Chlorgehalt des Serums von 0,8 pCt. $\delta = -0{,}565^0$. Bis 10^{30} entleerte der Patient 550 ccm Harn von 1,011 spez. Gewicht mit 1,7 pCt. NaCl gleich 9,35 g. Es lässt sich also auch unter diesen Bedingungen nach der Pituitrininjektion eine geringe Abnahme des Serumeiweisses von 8,1 pCt. auf 7,7 pCt., sowie der Hämoglobinabfall von 90 pCt. auf 83,5 pCt. erkennen. Im Chlorgehalt ergab sich eine erhebliche Steigerung, die hinter der bei wasserreichen Individuen nicht zurückblieb, von 0,66 pCt. auf 0,8 pCt., die molekulare Konzentration blieb so gut wie unverändert. Auf den auffallenden Befund der Diuresevermehrung nach Pituitrin kommen wir weiter unten zurück.

An dieser Stelle seien noch zwei weitere Nüchternversuche mit gleichzeitiger Kochsalzzufuhr von je 10 g angeführt. Josef W., 55 J., Schneider mit geheilter Pleuritis. Am 11. 3. früh 8 Uhr Bestimmung des Serumeiweissgehaltes = 8,5 pCt. und Hämoglobins = 79,5 pCt. Unmittelbar danach Aufnahme von 10 g NaCl in einer Oblate mit einem Schluck Wasser. Um 10^{30} Serumeiweiss = 7,9 pCt., Hämoglobin gleich 76 pCt. 10^{45} Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena cubitalis, welches 0,50 pCt. NaCl und $\delta = -0{,}57^0$ aufweist. Um 12 Uhr Serumeiweiss = 7,7 pCt., Hämoglobin 76,5 pCt. Am 14. 3. 8 Uhr früh Serumeiweiss 7,7 pCt., Hämoglobin 74,5 pCt. Aufnahme von 10 g NaCl in einer Oblate. Um 8^{20} subkutane Injektion von 1 ccm Pituitrin. Um 10^{30} Serumeiweiss = 7,5 pCt., Hämoglobin = 70 pCt. 10^{45} Entnahme von 50 ccm Blut, in welchem ein Chlorgehalt von 0,75 pCt. und $\delta = -0{,}6$ pCt. bestimmt wurde. Um 12 Uhr Serumeiweiss 7,3 pCt., Hämoglobin 67,5 pCt.



Ein gleicher Versuch wurde an dem 28jährigen Kellner Ignaz K., der bis auf ein leichtes Emphysum gesund war, angestellt.

Am 27. 3. 1917. 8^{15} früh Serumeiweiss = 8,15 pCt., Hämoglobin = 86 pCt. 8^{30} Einnahme von 10 g NaCl. 10^{25} Serumeiweiss = 8,1 pCt., Hämoglobin = 86 pCt. 10^{30} Entnahme von 40 ccm Blut, darin 0,63 pCt. NaCl, $\delta = -0{,}57^{\circ}$; Harnmenge bis 10^{30} = 370 ccm mit einem spez. Gew. von 1018 und 1,8 pCt NaCl = 6,6 g.

29. 3. Derselbe Versuch mit Pituitrin. 8^{15} Serumeiweiss = 8,5 pCt., Hämoglobin = 86 pCt. 8^{20} Einnahme von 10 g NaCl. 8^{30} subkutane Injektion von 1 ccm Pituitrin. 10^{25} Serumeiweiss = 7,9 pCt., Hämoglobin = 75 pCt. 10^{30} Entnahme von 40 ccm Blut, in dem 0,79 pCt. NaCl und $\delta = -0{,}59^{\circ}$ gefunden wurde. Harnmenge = 570 ccm mit einem spez. Gew. von 1012 und 1,9 pCt. NaCl = 10,8 g.

Bei dem ersten Patienten trat nach der Kochsalzbelastung eine deutliche Herabsetzung des Serumeiweisses hervor, während sie im Gegenteil nach Pituitrin nur sehr gering ausfiel. Es sei das als Ausnahmefall besonders hervorgehoben. Der zweite Patient reagierte dagegen wieder, wie sonst immer gefunden wurde, mit einem stärkeren Sinken des Eiweisswertes auf die Pituitrininjektion. Die Hämoglobinverminderung war in beiden Fällen deutlich; ebenso war die Zunahme des Chlorgehaltes im Serum sehr deutlich ausgeprägt. Die molekulare Konzentration erfuhr bei der Kochsalzbelastung im Anschlusse an die Pituitrininjektion eine beträchtliche Zunahme.

Wir sehen also, dass die Kochsalzvermehrung im Blute nach Pituitrin auch ohne jede Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr erfolgt, falls das Individuum über genügenden Salzvorrat verfügt. Durch Kochsalzbelastung des nüchternen, vorher normal ernährten Menschen wird keine grössere Mehransammlung von Chlor im Blute als sonst nach Pituitrin erzielt. Der Anstieg ist etwa ebenso gross, wie beim nüchternen Menschen ohne Kochsalzeingabe. Die obigen Versuche sind jedoch noch in anderer Beziehung höchst überraschend und merkwürdig, indem es im Anschlusse an die Pituitrininjektion zu einer deutlichen Vermehrung der Diurese mit Herabsetzung des spezifischen Gewichtes des Urins und einer erheblichen Mehrausscheidung von Kochsalz kam. Die Beobachtung erstreckte sich auf die nächsten 4 Stunden nach der Injektion, während der Patient nüchtern blieb, also auf den Zeitraum, in welchem sonst immer Diuresehemmung bestand. Wir suchten diese Befunde an anderen Patienten zu bestätigen, aber zunächst ohne Erfolg. Immer ergab sich Diuresehemmung und Kochsalzretention in den der Injektion folgenden 4 Stunden.

Nun finden sich aber auch in einer Arbeit von Falta, Newburgh und Nobel[1]) Angaben und Zahlen, die deutlich eine diuretische Wirkung des Pituitrins zeigen. Auf unsere Anfrage informierte uns Professor Falta, dass die Versuche an nüchternen Patienten erfolgten, ähnlich wie wir sie gemacht hatten. Bei Durchsicht der Protokolle in der ange-

1) Falta, Newburgh und Nobel, Ueber Beziehungen der Ueberfunktion zur Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. H. 1 u. 2.

führten Arbeit fiel uns auf, dass vor allem Diabetiker auf Pituitrin mit Diurese reagierten. Wir machten deshalb noch einen Versuch an einem Zuckerkranken, der in der Tat im Anschlusse an die Injektion eine sehr deutliche Diurese zeigte (Tabelle VI).

Der Patient blieb am Normal- wie am Pituitrintage von 8 Uhr des Vorabends bis 12 Uhr Mittags vollkommen nüchtern. Da er die Pituitrininjektion um 8 Uhr früh erhielt, so werden am besten die Urinmengen von 9—12 Uhr an beiden Tagen verglichen: Am Kontrolltage wurden in dieser Zeit 348 ccm, am Pituitrintage 500 ccm Urin entleert. Von einer Hemmung durch die Injektion war keine Rede, denn die stündlichen Portionen waren gleichmässig gegen die Kontrollen vermehrt. Auch die 24 stündige Gesamtmenge mit 2600 ccm am Pituitrintage war wesentlich höher als die Kontrolle mit 1418 ccm.

Auf Grund dieser Versuche sowie der Beobachtungen von Falta, Newburgh und Nobel muss angenommen werden, dass das Pituitrin bei nüchternen Menschen manchmal, bei nüchternen Diabetikern vielleicht regelmässig eine diuresesteigernde Wirkung hat. Hier ist auch an die Untersuchungen von Eisner[1]) zu erinnern, der mit Hypophysin an normalen Menschen nur sehr geringe Hemmung, beim Diabetiker überhaupt keine deutliche Herabsetzung der Urinmenge feststellen konnte. Warum Pituitrin, dessen im allgemeinen diuresehemmende Wirkung doch wohl zweifellos festgestellt ist, unter Umständen die Harnabsonderung vermehrt, dürfte ohne eingehende experimentelle Untersuchungen kaum zu erklären sein. Dies könnte durch eine besondere Empfindlichkeit der Nierengefässe bedingt sein, es wäre aber auch möglich, dass hierbei vielleicht reichlicher als gewöhnlich im Organismus vorhandene harnfähige Stoffe eine Rolle spielen, wie z. B. Zucker oder Harnstoff. Dafür sprechen wenigstens gewisse Versuche von King und Stoland[2]). Diese Forscher fanden in Tierexperimenten, dass nach Pituitrininjektion während der Periode der verminderten Harnflut, welche der anfänglichen Diurese folgte, durch intravenöse Injektion von Zucker oder Harnstoff wieder stärkere Urinabsonderung erzeugt werden konnte.

Auch die Beobachtung von v. d. Velden, dass während der Diuresehemmung durch Pituitrin Theozin wirksam bleibt, wäre hier zu erwähnen.

Auch in den beiden anderen Nüchternversuchen, bei denen nach Pituitrininjektion vermehrte Harnabsonderung erfolgte, sehen wir, dass der Chlorgehalt des Serums ansteigt. Daraus scheint hervorzugehen, dass die Zunahme des Chlors im Serum jedenfalls nicht ausschliesslich eine Folge der Diuresehemmung sein kann. Vielmehr dürfte es sich um eine echte Mobilisierung des Chlors handeln, das aus seinen Speichern, vor allem aus der Haut, unter dem Einfluss des Pituitrins an das Blut abgegeben wird. Dass sich das mobilisierte Chlor im Blut ansammelt und nicht sofort durch die Nieren ausge-

---

1) G. Eisner, Ueber die hemmende Beeinflussung der Polyurie beim Diabetes insipidus, durch Hypophysin, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 120. H. 5 u. 6.

2) King und Stoland, The effect of pituitary extract upon renal activity. Am. Journ. of Phys. zit. nach Biedl: Innere Sekretion. 1915. 3. Aufl. Bd. 2. S. 705.



Nüchternversuch am 11. 5. 1917 ohne, am 7. 5. 1917 mit Pituitrin. — Leonhard St., 39 jähriger Eisendreher. Diabetes mellitus.

11.5.1917	Zeit	Urin-menge ccm	Spez. Gew.	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	Rote Blutkörperchen Mill.	NaCl pCt.	δ Grad	7.5.1017	Zeit	Urin-menge ccm	Spez. Gew.	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	Rote Blutkörperchen Mill.	NaCl pCt	δ Grad
—	6^{00}—7^{00}	42	1,025	—	—	—	—	—		6^{00}—7^{00}	142	1,025	—	—	—	—	—
—	7^{00}—8^{00}	80	1,024	—	—	—	—	—		7^{00}—8^{00}	114	1,024	—	—	—	—	—
—										8^{00}			Subkut. Injekt. von 1 ccm Pituitrin				
—	8^{00}—9^{00}	94	1,022	—	—	—	—	—		8^{00}—9^{00}	130	1,025	—	—	—	—	—
—	9^{00}—10^{00}	98	1,024	—	—	—	—	—		9^{00}—10^{00}	130	1,027	—	—	—	—	—
Entnahme von je 40 ccm Blut	10^{00}	—	—	8,24	86	4,422	0,64	— 0,55		10^{00}	—	—	8,66	82	4	0,71	— 0,57
	10^{00}—11^{00}	86	1,025	—	—	—	—	—		10^{00}—11^{00}	134	1,027	—	—	—	—	—
	11^{00}—12^{00}	70	1,025	—	—	—	—	—		11^{00}—12^{00}	106	1,027	—	—	—	—	—
Gesamturin von	9^{00}—12^{00}	348	—	—	—	—	—	—		—	500	—	—	—	—	—	—
Gesamturin von	24 Std.	1418	mit 3,9 pCt. = 55,3 g Zucker					—		—	2600	mit 2,89 pCt. = 75,1 g Zucker					—

Tabelle VII.

Bei kochsalzarmer Kost mit der gleichen Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr am 2. 2. 1917 ohne, am 3. 2. 1917 mit Pituitrin. — Rudolf K.

1917		Zeit	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	NaCl pCt.	δ Grad	Urinmenge in 24 Std.	Spez. Gew.	NaCl pCt.	NaCl g	Körpergewicht kg
2. 2.	—	8^{00}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65,7
	—	8^{15}	55,55	7,3	98	—	—	—	—	—	—	—
	—	9^{30}	55,55	7,3	102	—	—	—	—	—	—	—
	Entnahme von etwa 50 ccm Blut	10^{00}	—	—	—	0,70	— 0,57	—	—	—	—	—
	—	10^{30}	56	7,4	100	—	—	—	—	—	—	—
	—	11^{45}	56,6	7,5	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	5^{30}	58,0	7,8	98	—	—	—	—	—	—	67,1
3. 2.	—	8^{00}	—	—	—	—	—	1675	1,008	0,14	2,32	65,7
	—	8^{15}	58,3	7,9	101	—	—	—	—	—	—	—
	Subkut. Injektion von 1 ccm Pituitrin	8^{20}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	9^{30}	55,8	7,4	96	—	—	—	—	—	—	—
	Entnahme von etwa 50 ccm Blut	10^{00}	—	—	—	0,675	— 0,56	—	—	—	—	—
	—	10^{30}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65,7
	—	11^{00}	54,9	7,2	94	—	—	—	—	—	—	—
	—	5^{30}	57,9	7,8	100	—	—	—	—	—	—	67,8
4. 2.	—	8^{00}	—	—	—	—	—	1314	1,005	0,20	2,63	66,4

schieden wird, kann nur seinen Grund in der Diuresehemmung durch das Pituitrin haben; in der Tat ist ja durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt worden, dass während der Diuresehemmung die Ausscheidung des Kochsalzes wie auch anderer Blutbestandteile meistens absolut vermindert ist, wenn sie auch prozentuell vermehrt erscheint. Tritt aber ausnahmsweise nach Pituitrin doch vermehrte Diurese auf, wie wir dies eben geschildert haben, so kann, wie der Versuch an Ignaz K. zeigt, auch die absolute Kochsalzausscheidung zunehmen; es ist dann wohl anzunehmen, dass die Abgabe von Chlor, von der Haut an das Blut die Mehrausscheidung von NaCl durch die Nieren weit übertrifft, so dass es trotz leicht vermehrter Chlorausscheidung durch die Nieren doch zu einer Chloransammlung im Blute kommt. Auch die prozentuelle Abnahme des Serumeiweisses und des Hämoglobins im Blute nach Pituitrin kann nicht ausschliesslich als Folge der Diuresehemmung und der dadurch bedingten Zurückhaltung von Wasser angesehen werden, sondern muss hauptsächlich auf dem Austritt von Gewebsflüssigkeit in das Blut beruhen, da sie auch dann zu beobachten ist, wenn unter Pituitrinwirkung die Diurese nicht gehemmt, sondern leicht gesteigert ist (obwohl unter gewöhnlichen Verhältnissen Diuresehemmung eher Bluteindickung macht konf. Veil[1]). Das weist darauf hin, dass der unter dem Einfluss des Pituitrins einsetzende Strom von Gewebsflüssigkeit mächtiger ist, als dass er durch die geringe Steigerung der Diurese ausgeglichen werden könnte[2]). Dass bei gleichzeitiger reichlicher Wasserzufuhr die Verhältnisse ganz anders liegen können, nämlich dass dann unter dem Einfluss einer starken Diuresehemmung sogar Wasser in die Gewebe übertritt, werden wir später sehen. Bei allen diesen Erwägungen ist der extrarenale Wasserverlust gar nicht berücksichtigt. Da nach Pituitrininjektion eine starke Vermehrung der Wärmebildung eintritt [Bernstein[3])] so ist mit einer Steigerung der extrarenalen Wasserabgabe zu rechnen: Das spricht umsomehr für einen Strom von Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut.

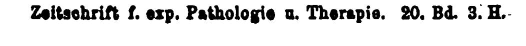
c) Bei kochsalzarmer Diät.

Infolge der unter den gegenwärtigen Verhältnissen sehr erschwerten Beschaffung einer chlorarmen Diät konnten wir nur an zwei Personen exakte Versuche durchführen. Da der zweite, der an einem Polyuriker, bzw. Polydipsiker vorgenommen wurde, in einem besonderen Abschnitte besprochen wird, führen wir hier nur einen Versuch mit dem bereits wiederholt untersuchten Rudolf K. an (konf. Tabelle III, IV u. V). Doch dürften die Resultate wohl allgemeine Geltung haben, da sie auch bei dem zweiten Patienten im Ganzen im gleichen Sinne in Erscheinung

1) Veil, Ueber die klinische Bedeutung der Blutkonzentration. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112. S. 503.

2) Im Versuch an dem Diabetiker ist zwar die Serumeiweisskonzentration im Vergleich zu dem Normaltag etwas höher, doch schliesst dies eine Verdünnung am Pituitrintag keineswegs aus; das liesse sich nur beurteilen, wenn unmittelbar vor der Injektion eine Bestimmung gemacht worden wäre.

3) Bernstein S., Studien über die Wirkung einzelner Blutdrüsenextrakte usw. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1914. Bd. 15.



traten und sich auch da ein prinzipieller Unterschied gegenüber dem Verhalten bei kochsalzreicher Ernährung zeigte. Der Versuch auf Tabelle VII wurde am 2. und 3. Februar vorgenommen, nachdem der Patient sich bereits seit dem 27. Januar auf möglichst kochsalzarmer Diät mit abgemessener Flüssigkeitszufuhr befand. Die tägliche Chlorausscheidung im Urin hatte sich dabei auf etwa $2^1/_2$ g NaCl eingestellt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Eiweiss- und Hämoglobingehalt des Serums nach der Pituitrininjektion auch bei kochsalzarmer Ernährung abnimmt. Die Verminderung der Tagesharnmenge von 1675 ccm auf 1314 ccm entspricht früheren Beobachtungen. Das Körpergewicht war am Morgen nach der Pituitrininjektion um 700 g angestiegen, also um etwa das doppelte des weniger entleerten Harnes. Die ausgeschiedene Kochsalzmenge blieb ungefähr dieselbe. Während sich also nach den angeführten Richtungen keinerlei qualitatives Abweichen von den bei kochsalzreicher Diät gefundenen Wirkungen feststellen liess, verhielt sich der Chlorgehalt des Serums hier prinzipiell anders, indem statt des Anstieges ein deutlicher Abfall von 0,7 pCt. auf 0,675 pCt. eintrat. Der Anfangswert muss als sehr hoch gelten, doch stimmt das mit den Untersuchungen von Arnoldi[1]) überein, der bei fleischfreier kochsalzarmer Ernährung und reichlicher Zufuhr von Wasser den Chlorgehalt des Blutes besonders hoch fand.

Die Besprechung der aus den festgestellten Beobachtungen ablesbaren Schlüsse möchten wir erst im nächsten Abschnitte, in dem über die gleichen Versuche an einem ausserordentlich grosse Mengen von Flüssigkeit konsumierenden Patienten berichtet wird, bringen, zumal diese Versuche unseren Erwartungen entsprechend besonders deutliche Ausschläge ergaben.

IV. Ueber die Pituitrinwirkung bei Diabetes insipidus.

a) Bei salzreicher Kost.

Die folgenden Versuche wurden an dem 41jährigen Bauern Vinzenz V. vorgenommen. Derselbe stammte aus gesunder Familie und war nach seinen Angaben bis August 1915 immer vollkommen gesund. Damals empfand er im Felde nach grossen körperlichen Anstrengungen und seelischen Erregungen plötzlich einen ausserordentlich heftigen Durst, so dass er ganz gewaltige Flüssigkeitsmengen zu sich nehmen musste. Im Anschluss daran begann er sehr grosse Mengen hellen Urins bis zu 22 Liter täglich zu entleeren. Er wanderte von Spital zu Spital und wurde schliesslich am 28. 10. 1916 der Med. Klinik mit der Diagnose Diabetes insipidus überwiesen. Die körperliche Untersuchung des kräftig gebauten Patienten ergab hier einen durchaus negativen Befund. Auch die Röntgenaufnahme der Sella turcica zeigte nichts pathologisches. Leichte Temperaturanstiege in der Achselhöhle bis 37,5 stimmten nicht immer mit der Rektaltemperatur überein, die sich einigemale als tiefer erwies.

Bei gewöhnlicher Ernährung trank der Patient 12—14 Liter Wasser täglich und schied 11—12 Liter Urin aus. Das spezifische Gewicht desselben schwankte, bei 15° Celsius gemessen, zwischen 1001 und 1006

1) W. Arnoldi, Der prozentuelle Chlorgehalt des Blutserums. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 675.



in den einzelnen Portionen. Es gelang ziemlich leicht, den Patienten zu einem 24 stündigen Durstversuch zu bringen; allerdings verweigerte er dabei auch die Nahrungsaufnahme. An diesem Tage schied er 2640 ccm Harn mit einem spezifischen Gewicht von 1005 aus. Jedoch erreichte dieses in einzelnen Portionen 1012. Im Serum machte sich eine erhebliche Eindickung bemerkbar, indem das Eiweissprozent auf 9,7 anstieg, während es sonst gegen 8 pCt. betrug. Die molekulare Konzentration wuchs ebenfalls stark an, während δ vorher — 0,56° und — 0,57° zeigte, betrug es nun — 0,59°. Bei kochsalzarmer Diät und Reduktion der Flüssigkeitszufuhr auf 2000 ccm und gleichzeitiger Pituitrininjektion wurde in einzelnen Harnportionen ein spezifisches Gewicht von 1020 erreicht. Doch liess sich dieser Versuch nur auf drei Tage ausdehnen, da der Patient fast nichts ass, sehr stark an Körpergewicht abnahm und über grosse Beschwerden, Durstgefühl, Schwäche, Herzklopfen usw. klagte.

Im ganzen wäre der Patient vom Standpunkte der E. Meyer'schen[1]) Schule, als Polydipsiker aufzufassen; wir wollen ihn auch als solchen bezeichnen, ohne aber vorläufig ein endgültiges Urteil abgeben zu wollen, da wir doch Bedenken haben, auf Grund einzig und allein des Konzentrationsversuches einen echten Diabetes insipidus auszuschliessen. Der Patient befand sich seit dem 18. Februar auf einer konstanten Diät mit annähernd bestimmtem Salzgehalt.

Die Flüssigkeitszufuhr, die dem Patienten anheimgestellt war, betrug zirka 14 Liter täglich. Davon nahm er ungefähr eine Hälfte in halbstündigen Pausen zu je etwa 300 ccm am Tage, die andere Hälfte während der Nacht zu sich. Die tägliche Harnausscheidung bei dieser Kostverordnung war 12—13 Liter. Das spezifische Gewicht der einzelnen Portionen schwankte zwischen 1001 und 1005 (bei 15° gemessen), die tägliche Chlorausscheidung im Urin betrug 35—36 g, als NaCl berechnet. Nur am Vortage des Pituitrinversuches erhob sie sich auf 38,75 g. Das Körpergewicht, früh nüchtern gewogen, betrug 67 kg mit unwesentlichen Schwankungen nach oben oder unten.

Tabelle VIII gibt nebeneinander die Harnausscheidung an einem Normaltage und einem Pituitrintage wieder, so wie die Körpergewichte an diesen und den zwei folgenden Tagen.

Die Ernährung und die Flüssigkeitszufuhr (14000 ccm) waren an beiden Tagen zu den gleichen Zeiten genau gleich. Am 23. 2. wurde um 8^{45} und 10^{45} je 1 ccm Pituitrin injiziert. Die Tabelle ergibt trotz der gleichen Flüssigkeitsaufnahme eine starke Einschränkung der Urinmenge: statt 12500 ccm nur 6230, ein Ansteigen des spezifischen Gewichtes bis auf 1008 gegenüber 1004, Zunahme des NaCl-Prozentes im Urin in einer Portion bis auf 0,96 pCt., im Tagesharn 0,42 pCt. gegenüber 0,31 pCt. am Vortage; dagegen Sinken der Gesamtausscheidung des Kochsalzes um 12,5 g.

1) E. Meyer, Ueber den gegenwärtigen Stand der Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Gebiete des Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. 1914. C. Marhold. — Veil, Polydipsie und Diabetes insipidus. Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 119. S. 376.



Tabelle VIII. Versuch XVIII.

Versuche bei konstanter, kochsalzreicher Ernährung mit sehr grosser Wasseraufnahme, an beiden Tagen gleiche Nahrungs- und Getränkezufuhr; am zweiten Tage zwei Injektionen von je 1 ccm Pituitrin. — Gesamttrinkmenge an beiden Tagen 14000 ccm.

Vinzenz V., 41 jähriger Bauer (Diabetes insipidus).

	Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl im Urin pCt.	NaCl g		Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl im Urin pCt.	NaCl g
22. 2.	8^{45}	—	—	—	—	23. 2.	8^{45}	I. subk. Pituitrininjekt. von 1 ccm			
	10^{00}	900	1,004	0,35	—		10^{00}	—	—	—	—
	10^{45}	—	—	—	—		10^{45}	II. subk. Pituitrininjekt. von 1 ccm			
	11^{00}	780	1,004	—	—		11^{00}	620	1,005	0,6	—
	12^{45}	540	—	—	—		12^{45}	—	—	—	—
	2^{30}	760	—	0,35	—		2^{30}	—	—	—	—
	4^{00}	900	—	—	—		4^{00}	—	—	—	—
	4^{30}	—	—	—	—		4^{30}	910	1,008	0,96	—
	5^{30}	860	—	—	—		5^{30}	—	—	—	—
	6^{30}	—	—	—	—		6^{30}	540	1,008	—	—
	7^{00}	980	—	—	—		7^{00}	—	—	—	—
	9^{00}	1340	—	—	—		9^{00}	—	—	—	—
	9^{15}	—	—	—	—		9^{15}	640	1,007	—	—
	12^{20}	1160	—	—	—		12^{20}	—	—	—	—
	1^{00}	—	—	—	—		1^{00}	1020	1,005	—	—
	3^{00}	1360	—	—	—		3^{00}	—	—	—	—
	5^{00}	900	—	—	—		5^{00}	1200	1,004	—	—
	6^{00}	1000	—	—	—		6^{00}	—	—	—	—
	7^{00}	—	—	—	—		7^{00}	390	1,006	—	—
	8^{00}	1020	—	—	—		8^{00}	910	1,005	—	—
Gesamtharn		12 500	—	0,31	38,75			6230	—	0,42	26,2

Tabelle IX. Versuch XVIII.

Pituitrinversuch bei konstanter Ernährung und sehr grosser Flüssigkeitsaufnahme. Bestimmung von Serum-Eiweiss, Hgb., NaCl und δ. — Vinzenz K.

		Zeit	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb. pCt.	NaCl pCt.	δ Grad	Körpergewicht kg	Gewichtszunahme zur Zeit der Blutuntersuchung
23. 2.		8^{00}	59,7	8,2	102	—	—	67	
		8^{30}	—	—	—	0,63	— 0,57	—	
	I. subk. Inj. von 1 ccm Pituitrin	8^{45}	—	—	—	—	—	—	
		10^{15}	59,1	8,1	90	—	—	—	2 kg
		10^{30}	—	—	—	0,84	— 0,58	—	
	II. subk. Inj. von 1 ccm Pituitrin	10^{45}	—	—	—	—	—	68,7	
		12^{40}	55,2	7,2	81	—	—	—	
		12^{45}	—	—	—	1,079	— 0,61	69	
		6^{00} abds.	—	—	—	—	—	72	
24. 2.		8^{00}	57	7,6	94	—	—	—	
		8^{15}	—	—	—	0,64	— 0,57	69	
25. 2.		8^{00}	—	—	—	—	—	66,8	

Das Körpergewicht — vgl. Tabelle IX — betrug am Abend des Versuchstages 5 kg mehr als am Vortage, am anderen Morgen, also nach Entleerung des 24 stündigen Harnes, ist es noch um 2 kg erhöht. Es sind daher 2000 ccm Wasser mit fast 10 g NaCl zurückgehalten



worden, die erst im Laufe von weiteren 24 Stunden den Körper verliessen, da das Gewicht erst am folgenden Morgen (25. 2.) zur Norm zurückkehrte.

Auf Tabelle IX finden sich die Ergebnisse der Serumuntersuchung beim Pituitrinversuche nebst dem Verhalten des Körpergewichtes verzeichnet. Der starke Abfall des Hämoglobins von 102 pCt. auf 81 pCt. beweist eine erhebliche Blutverdünnung, die auch im Absinken des Serumeiweisses von 8,2 pCt. auf 7,2 pCt. zum Ausdruck kam. Zur Zeit der Untersuchung war das Körpergewicht des Patienten um 2 kg angestiegen. Er hatte bis dahin etwa 2700 ccm Flüssigkeit zu sich genommen und 620 ccm Urin entleert, so dass sich auch hieraus durch Subtraktion der Wasserausfuhr von der Einfuhr eine Gewichtszunahme von 2,08 kg ergab. Der Patient hatte also gegen 2 Liter Wasser in seinem Körper zurückgehalten. Es wäre nun interessant zu wissen, welcher Anteil davon im Blute und welcher in den Geweben untergebracht wurde.

Nach einem vielfach angewandten Verfahren liesse sich das annähernd aus den Veränderungen quantitativ bestimmbarer Blutbestandteile (Hämoglobin, rote Blutkörperchen, Serumeiweiss) berechnen. Wir wollen diese Berechnung mit Hilfe der Hämoglobinwerte durchführen, obwohl wir uns darüber klar sind, was wir bei Besprechung des Verhaltens des Kochsalzes näher begründen werden, dass alle derartigen Berechnungen, sofern sie auf der Analyse des Blutes nur eines Gefässbezirkes (Kapillarblut, periphere Venen) beruhen, die kaum zutreffende Voraussetzung haben, dass der untersuchte Bestandteil überall im Blute in der Zeiteinheit in derselben Menge vorhanden sei.

Berechnung: Aus der Abnahme des Hämoglobinprozentes von 102 pCt. auf 81 pCt. ergäbe sich, wenn das Gesamtblut des Patienten mit 7,5 pCt. seines Körpergewichtes = 5,025 Liter angesetzt würde, die eingetretene Blutverdünnung nach der Gleichung:

$$x = \frac{5.025 \cdot 102}{81} = 6{,}327 \text{ Liter}$$

Subtrahieren wir von diesem Werte die ursprüngliche Blutmenge von 5025 ccm, so kämen wir zu dem Schlusse, dass sich von den 2000 ccm Flüssigkeit, deren Stapelung im Körper die Gewichtszunahme um 2 kg bewirkte, etwa 1300 ccm im Blute, der Rest von 700 ccm in den Geweben befänden. Eine derartige Blutverdünnung könnte natürlich nicht durch Wasser allein zu Stande kommen; es müssten zur Aufrechterhaltung der osmotischen Konzentration auch Salze in entsprechender Menge ins Blut übergehen. Offenbar wäre das leicht diffundible Kochsalz berufen, bei der Regulierung des osmotischen Druckes eine besonders bedeutsame Rolle zu spielen. Das wäre schon aus dem enormen Anwachsen des Kochsalzprozentes von 0,63 über 0,84 bis zu 1,079 pCt. zu schliessen. Die molekulare Konzentration stieg ebenfalls auf einen abnorm hohen Wert an: δ sank von $-0{,}57^0$ auf $-0{,}61^0$. Trotzdem lässt sich zeigen, dass der Prozentgehalt an Nichtchloriden tatsächlich relativ abgenommen hatte; denn die Gefrierpunktserniedrigung des anfänglichen Kochsalzgehaltes von 0,63 pCt. beträgt etwa $0{,}364^0$; für das Serum

wurde gefunden $\delta = -0{,}57^0$, der Gehalt an anderen Salzen entsprach also $\delta = -0{,}206^0$. Dagegen ist die Gefrierpunktserniedrigung einer 1 proz. NaCl-Lösung $\delta = -0{,}589^0$; gefunden wurde $\delta = -0{,}61$, so dass die Nichtchloride im Serum jetzt nur in einer $\delta = -0{,}021^0$ entsprechenden Menge vorhanden waren. Wir wollen davon absehen, aus dem gefundenen NaCl-Prozent die Gesamtmenge des ins Blut übergegetretenen Kochsalzes zu berechnen, da uns das mit zu grossen Unsicherheiten verbunden erscheint; denn erstens ist das Kochsalzprozent nur im Serum, nicht im Gesamtblute bestimmt; wir wären also auf eine Schätzung des im Blute enthaltenen Serums angewiesen, das aber bekanntlich eine ungemein schwankende Grösse darstellt[1]).

Zweitens gelten unsere Bestimmungen nur für das Blut der peripheren Venen. Nun ist aber, wie vor allem Falta und Priestley[2]), besonders klar gezeigt und auseinandergesetzt haben, die Blutverteilung nach Adrenalin und Pituitrin ausserordentlich verändert, indem es infolge der Gefässkontraktion im arteriellen Gebiete zu einer starken Anfüllung ganz allgemein der venösen Seite, besonders aber in Leber und Lungen kommt. Dass dabei grosse Umwälzungen im Wassergehalte des Blutes, der Zahl der roten und weissen Blutkörperchen sowie des Hämoglobingehaltes in den verschiedenen Gefässbezirken erfolgen müssen, ist von vorneherein einleuchtend und überdies von den genannten Forschern direkt bewiesen, unter anderen auf Grund der gewaltigen Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen in den kontrahierten Arterien. Für unseren Fall des Chloranstieges im Blute der peripheren Venen ist noch besonders zu erwägen, dass die Haut das Hauptchlordepot des Körpers ist und demnach die Mobilisierung von Chlor vor allem von hier aus erfolgen muss. Sahen wir doch auch, wie eingangs bemerkt, die Pituitrinwirkung sich besonders in der Haut und ihren Gefässen geltend machen, was sich in der auffallenden Blässe der Patienten zu erkennen gibt.

Auf Grund dieser Ueberlegungen erscheint es klar, dass das Kochsalz bei seinem Uebergange aus den Geweben ins Blut zunächst durch die Kapillaren in die peripheren Venen gelangen muss. Hier muss also vor allem ein hoher Chlorspiegel auftreten, der dann im Herz-, Lungen- und Leberkreislauf absinken dürfte. Demgemäss ist es also keineswegs wahrscheinlich, dass, um den treffenden Ausdruck von Veil zu gebrauchen, das „zirkulierende Kochsalz“ überhaupt im ganzen Blutgefässsystem überall gleich stark vermehrt wird. Vielmehr sind wir der Ansicht, dass der beobachtete Cloranstieg im Blute der peripheren Venen nur in diesen grösseren Eingangspforten des einströmenden Chlors besteht, während er später in den von der Haut entfernteren Gefässgebieten eine entsprechende Verdünnung erfahren dürfte.

---

1) Aus diesem Grunde sehen wir auch davon ab, aus den Schwankungen des Serumeiweisses die Blutverdünnung zu berechnen oder die jeweils im Blute vorhandene Eiweissmenge abzuschätzen.

2) Falta und Pristley, Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berliner Klin. 1911. Nr. 47.



b) Bei salzarmer Kost.

Seit dem 25. Februar war dem Patienten Vinzenz V. bei sonst gleicher Kost nach Möglichkeit das Kochsalz aus der Nahrung entzogen; dabei schied er zwar noch etwa 10 g NaCl täglich aus. Immerhin wäre das in dem Verhältnis zu den grossen Trink- und Urinmengen als eine salzarme Kost anzusehen (vergl. die Ausführungen von Veil). Die freigewählte Flüssigkeitsaufnahme in dieser Periode betrug 12—13 Liter, die tägliche Urinmenge 11—12 Liter. Am 2. März erhielt der Patient um 8^{30} und 10^{45} je eine Pituitrininjektion.

Tabelle X. Versuch XIX.

Versuch bei salzarmer Kost; am Pituitrintage Speise- und Getränkeaufnahme vermindert. Gesamttrinkmenge am 1. 3.: 11080 ccm, am 2. 3.: 7350 ccm. — Zwei Injektionen von je 1 ccm Pituitrin. Vinzenz V.

	Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl pCt.	NaCl g		Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl pCt.	NaCl g
1. 3.	8^{30}	—	—	—	—	2. 3.	8^{30}	I. subk. Injekt. von 1 ccm Pituitrin			
	9^{30}	850	1,002	—	—		9^{30}	840	1,003	—	—
	10^{45}	—	—	—	—		10^{45}	II. subk. Injekt. von 1 ccm Pituitrin			
	11^{00}	730	1,003	—	—		11^{00}	—	—	—	—
	12^{30}	1000	1,003	—	—		12^{30}	—	—	—	—
	2^{45}	780	1,002	—	—		2^{45}	—	—	—	—
	3^{30}	890	1,005	—	—		3^{30}	—	—	—	—
	4^{00}	—	—	—	—		4^{00}	740	1,008	—	—
	5^{30}	1100	1,001	—	—		5^{30}	—	—	—	—
	7^{00}	520	1,005	—	—		7^{00}	—	—	—	—
	8^{00}	960	1,001	—	—		8^{00}	—	—	—	—
	12^{00}	1320	1,004	—	—		12^{00}	680	1,006	—	—
	4^{00}	1320	1,005	—	—		4^{00}	720	1,006	—	—
	5^{00}	640	1,003	—	—		5^{00}	1020	1,005	—	—
	7^{45}	960	1,004	—	—		7^{45}	370	1,003	—	—
Gesamtharn		11 070	—	0,087	9,63	Gesamtharn		4370	—	0,1	4,37

Tabelle X stellt wieder die Urinausscheidung und die Körpergewichte am Pituitrin- und Vortage dar. Die Flüssigkeitsaufnahme an letzterem betrug 11080 ccm, an ersterem nur 7350 ccm u. zw. deswegen, weil der Patient ausser Stande war, die frühere Flüssigkeitsmenge zu trinken. Die von zahlreichen Autoren betonte günstige Einwirkung des Pituitrins auf das Durstgefühl zeigte sich also hier nicht nur in der Herabsetzung deselben, sondern machte das Trinken geradezu unmöglich. Hervorzuheben ist, dass diese Wirkung nur bei kochsalzarmer Ernährung zu beobachten war, worauf wir noch zurückkommen wollen. Ferner traten diesmal im Gegensatz zu den früheren Injektionen stärkere Störungen des Allgemeinbefindens auf, so dass der Patient auch nicht seine ganze zugemessene Nahrungsmenge verzehrte. Das erklärte zum Teil die Abnahme der Gesamtchloridausscheidung; prozentuell erschien wieder eine Erhöhung, ähnlich wie beim spezifischen Gewicht. Auch war das der einzige Fall, bei dem ein Ansteigen des Blutdruckes nach der Pituitrininjektion von 110 mm (Riva-Rocci) auf 130 mm festgestellt wurde, allerdings erst, nachdem die zweite Milligrammdose eingespritzt war.

Die 24 stündige Urinmenge betrug nur 4370 ccm gegen 11 070 am Vortage, doch hatte der Patient um 3730 ccm weniger Flüssigkeit aufgenommen.

Das Körpergewicht war am Versuchsabend um 4,6 kg, am nächsten Morgen um 1,4 kg höher als in der Norm. Betrachten wir nun die Serumbefunde in diesem Versuche, die in Tabelle XI zusammengestellt sind, so finden wir wieder eine erhebliche Blutverdünnung auf Grund der Abnahme des Serumeiweisses von 8,1 pCt. auf 7,3 pCt. und des Hämoglobins von 98 pCt. auf 88 pCt. Der Kochsalzgehalt des Serums mit 0,75 pCt. ist zunächst sehr hoch, was nach den bereits erwähnten Untersuchungen von Arnoldi und unseren eigenen Beobachtungen bei kochsalzarmer Ernährung überhaupt, ganz besonders aber, wenn wie im vorliegenden Falle starker Wasserkonsum erfolgte, die Regel ist.

Tabelle XI. Versuch XIX.

Pituitrinversuch bei kochsalzarmer Kost und grosser Wasseraufnahme; Bestimmung des Serumeiweisses, Hgb, NaCl und δ. — Vinzenz V.

		Zeit	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	NaCl pCt.	δ Grad	Zeit des Wiegens	Körpergewicht kg	Gewichtszunahme z. Z. d. Blutuntersuchung kg
2. 3.		8^{00}	59	8,1	98	—	—	8^{00}	66,1	
		8^{20}	—	—	—	0,75	—0,545	—	—	
	I. Subkut. Inj. von 1 ccm Pituitr.	8^{30}	—	—	—	—	—	—	—	
		10^{20}	55,4	7.3	88	—	—	—	—	
		10^{30}	—	—	—	0,6	—0,52	11^{00}	66,7	0,6
	II. Subkut. Inj. von 1 ccm Pituitr.	10^{45}	—	—	—	—	—	—	—	
		12^{15}	55,4	7,3	88	—	—	—	—	
		12^{40}	—	—	—	0,525	—0,56	12^{40}	66,7	
		—	—	—	—	—	—	4^{00}	70	
		—	—	—	—	—	—	6^{00}	70,7	
3. 3.		—	—	—	—	—	—	8^{00}	67,5	
4. 3.		—	—	—	—	—	—	8^{00}	66,7	
5. 3.		—	—	—	—	—	—	8^{00}	66,5	
6. 3.		—	—	—	—	—	—	8^{00}	66	

Nach den Pituitrininjektionen sehen wir einen bedeutenden Abfall des prozentuellen Chlorgehaltes im Serum von 0,75 pCt., erst auf 0,6 pCt., dann sogar bis 0,52 pCt. Die molekulare Konzentration sank erst ab, erhob sich aber dann über den Anfangswert. δ betrug anfangs — 0,545°, dann 0,52° und schliesslich 0,56°, letzteres zur Zeit des tiefsten NaCl-Standes. Das Körpergewicht des Patienten war zu dieser Zeit von 66,1 kg auf 66,7 kg angestiegen. Nehmen wir bei dem Anfangsgewichte 66 kg auf Grund der erwähnten Schätzung zu 7,5 pCt. des Körpergewichtes eine Gesamtblutmenge von etwa 4950 ccm an, so lässt sich aus der Abnahme des Hämoglobingehaltes von 98 pCt. auf 88 pCt. die eingetretene Blutverdünnung auf 5510 ccm berechnen, also eine Zunahme von 560 ccm.

In einem dritten Versuche, der bei strenger kochsalzarmer Diät erfolgte, nahm der Patient die gesamte zugemessene Nahrung zu sich, doch konnte er auch diesmal nicht die ganze Flüssigkeit des Vortages



Tabelle XII. Versuch XX.

Versuche bei kochsalzarmer Ernährung und sehr grosser Wasserzufuhr; an beiden Versuchstagen Aufnahme der gleichen Nahrungs- und Kochsalzmenge, am Pituitrintage aber verminderte Wasserzufuhr. Gesamttrinkmenge am 23. 3. 12500 cm, am 24. 3. 8800 cm. Am zweiten Tage zwei Injektionen von je 1 ccm Pituitrin. — Vinzenz V.

	Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl pCt.	NaCl g		Zeit	Urinmenge ccm	Spez. Gew. bei 15°	NaCl pCt.	NaCl g
23. 3.	8^{25}	—	—	—	—	24. 3.	8^{25}	I. Subk. Injekt. von 1 ccm Pituitrin			
	9^{30}	520	1,004	—	—		9^{30}	530	1,002	—	—
	10^{00}	480	1,004	—	—		10^{00}	—	—	—	—
	11^{30}	520	1,003	—	—		11^{30}	—	—	—	—
	12^{00}	520	1,003	—	—		12^{00}	—	—	—	—
	12^{30}	—	—	—	—		12^{30}	II. subk. Injekt. von 1 ccm Pituitrin			
	2^{00}	720	1,003	—	—		2^{00}	400	1,008	—	—
	3^{30}	1200	1,003	—	—		3^{30}	—	—	—	—
	4^{30}	820	1,004	—	—		4^{30}	340	1,008	—	—
	6^{00}	800	1,006	—	—		6^{00}	460	1,005	—	—
	8^{00}	870	1,005	—	—		8^{00}	320	1,006	—	—
	9^{00}	420	1,005	—	—		9^{00}	480	1,006	—	—
	9^{30}	620	1,004	—	—		9^{30}	240	1,006	—	—
	2^{00}	1160	1,003	—	—		2^{00}	660	1,006	—	—
	4^{45}	1040	1,003	—	—		4^{45}	490	1,007	—	—
	8^{00}	1300	1,003	—	—		8^{00}	1140	1.005	—	—
Gesamtharn		10 990	—	0,04	4,4	Gesamtharn		5060	—	0,08	4,05

Tabelle XIII. Versuch XX.

Pituitrinversuch bei kochsalzarmer Ernährung und grosser Wasserzufuhr; Bestimmung des Serumeiweisses, Hgb, NaCl und δ. Gesamttrinkmenge am 23. 3. 10990 ccm, am 24. 3. 8000 ccm. Vinzenz V.

		Zeit	Refr.-Wert	Ser.-Alb. pCt.	Hgb pCt.	NaCl pCt.	δ Grad	Zeit des Wiegens	Körpergewicht kg	Gewichtszunahme z. Z. d. Blutuntersuchung kg
23. 3.		8^{15}	59,9	8,25	95	—	—	8^{15}	63	
		10^{00}	60,8	8,45	95	—	—	10^{00}	63,5	
		11^{20}	60,7	8,4	95	—	—	11^{20}	—	
		11^{30}	—	—	—	0,69	— 0,525	11^{30}	—	
								12^{00}	64,5	
								4^{00}	64	
		6^{30}	60,5	8,4	95	—	—	6^{00}	64,7	
24. 3.		8^{15}	59,7	8,2	95	—	—	8^{15}	63,3	
	Subkt. Inj. von 1 ccm Pituitr.	8^{25}	—	—	—	—	—	8^{25}	—	
		10^{00}	58,3	7,9	95	—	—	10^{00}	63,6	
		10^{30}	58	7,8	92	—	—	12^{00}	65	5,2
	Subk. Inj. von 1 ccm Pituitr.	12^{30}	—	—	—	—	—	—	—	
		5^{20}	54	7,0	86	—	—	4^{00}	68	
		5^{30}	—	—	—	0,68	— 0,48	6^{00}	68,5	
25. 3.		8^{00}	—	—	—	—	—	8^{00}	65	
26. 3.		8^{00}	—	—	—	—	—	8^{00}	65	
27. 3.		8^{00}	—	—	—	—	—	8^{00}	63,5	

von 12500 ccm bewältigen, sondern trank nur 8000 ccm. Auf Tabelle XIII sehen wir wieder die Steigerung des spezifischen Gewichtes des Urines am Pituitrintage und die Erhöhung des prozentuellen NaCl-Gehaltes,



während die Gesamtausscheidung von 4,05 g NaCl nur unwesentlich gegen den Vortrag (4,4 g) zurückblieb.

Das Körpergewicht (Tabelle XIII) stieg erheblich an und betrug am Abend des Versuchstages 5,2 kg mehr als am Vorabend; am nächsten und übernächsten Morgen war es immer noch um 1,7 kg gegen das Gewicht am Beginn des Versuchstages erhöht und erst am dritten Morgen (27. 3.) kehrte es wieder ungefähr auf den Ausgangsstand zurück. Bei der gleichen Nahrungszufuhr betrug:

	die Flüssigkeitsaufnahme:	die Urinmenge:	die ges. Chlorabgabe:
25. 3.	11 500 ccm	11 590 ccm	5,3 g NaCl
26. 3.	13 000 „	13 260 „	5,2 „ „

In diesem Versuche (Tabelle XIII) wurden die Serumuntersuchungen zu einer Zeit — um 5[20] — vorgenommen, als das Körpergewicht des Patienten bereits um 5,2 kg zugenommen hatte. Die Diurese war dabei, wie der Vergleich mit Tabelle XII lehrt, bereits wieder im Gange. Der Patient hatte zur Zeit der Untersuchung 5500 ccm Flüssigkeit aufgenommen und 1270 ccm Urin ausgeschieden; danach sollte sein Körpergewicht nur um 4030 g zugenommen haben. Der Mehrzuwachs von 670 g ist auf die feste Nahrung zu beziehen. Jedenfalls war sein Flüssigkeitsbestand um etwa 4 Liter vermehrt, und es fragt sich nun, wie viel davon sich im Blute befand. Dem anfänglichen Körpergewichte von 63 kg entspricht eine Blutmenge von 4725 ccm mit 95 pCt. Hgb. Aus dem Abfall des letzteren auf 86 pCt. ergäbe sich nach der früheren Berechnung eine Blutmenge von 5219 ccm, also ein Zuwachs von 494 ccm. Demgemäss wäre von der im Körper zurückgehaltenen Flüssigkeit nur etwa ein Zehntel im Blut geblieben, während der Rest sich in den Geweben befände, also ein genau entgegengesetztes Verhältnis, wie bei kochsalzreicher Diät, ein — bei aller Unsicherheit der Berechnung — immerhin beachtenswertes Resultat.

Dass es bis zu einem gewissen Grade zutreffend sein dürfte, dafür spricht auch die erhebliche Abnahme des Salzgehaltes im Serum, wie das ausserordentlich tiefe Sinken der molekularen Konzentration beweist ($\delta = -0{,}48^{\circ}$). Offenbar waren die in den Geweben des künstlich kochsalzarm gemachten Körpers disponiblen Salze nicht ausreichend, um die grosse eindringende Wassermenge entsprechend osmotisch zu spannen, so dass das Blut von seinem Salzbestande hergeben musste. Merkwürdig und interessant ist es aber, dass dazu nicht das Kochsalz, sondern andere Salze hergegeben wurden; denn der Kochsalzgehalt des Serums hat ja so gut wie garnicht abgenommen.

Es ist das ein abweichendes Verhalten gegenüber den Versuchen auf Tabelle XI und Tabelle VII, in denen bei kochsalzarmer Ernährung im Anschlusse an die Pituitrininjektion eine deutliche Abnahme des Kochsalzgehaltes im Serum festgestellt wurde. Es beruht das auf dem späteren Zeitpunkte der Untersuchung im Versuch auf Tabelle XIII. 5 Stunden nach der Pituitrininjektion, als der Körper des Patienten den so stark vermehrten Wassergehalt besass und die Diurese bereits wieder

im Gange war, während die Bestimmungen in den beiden früheren Versuchen (Tabelle XI und VII) auf der Höhe der Diuresehemmung etwa 2 Stunden nach der Pituitrininjektion erfolgten.

Das früher erwähnte schlechte Allgemeinbefinden des Patienten und die Unfähigkeit zur weiteren Flüssigkeitsaufnahme dürfte als der subjektive Ausdruck der objektiv nachgewiesenen Herabsetzung der molekularen Konzentration des Serums und des Missverhältnisses zwischen dem Salzbestande des Körpers und dem grossen Flüssigkeitsüberschusse anzusehen sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die subkutane Injektion von 1 mg Pituitrin bewirkt sowohl beim normalen Menschen wie beim Polydipsiker (Diabetes insipidus) eine etwa 4 stündige Hemmung der Diurese auch bei sehr grosser Wasserzufuhr.

2. Nach der Hemmung kann, sofern es sich um genügend wasserreiche Individuen handelt, eine erhöhte Harnflut einsetzen, so dass die Tagesmenge des Urins gegen die Norm zunimmt.

3. Beim Verdünnungs- und daran anschliessenden Konzentrationversuche ergeben sich, falls die Hemmungswirkung des Pituitrins die Urinabsonderung nicht vollkommen aufhebt, 3 Perioden:

a) Eine Periode mit ganz geringen hochkonzentrierten Harnmengen.

b) Die Verdünnungsperiode, in der das während der ersten Periode zurückgehaltene Wasser mehr oder minder vollständig ausgeschieden wird und

c) wieder eine Konzentrationsperiode als Folge des Durstens.

Das Abweichen von dem normalen Verhalten besteht also im grossen Ganzen in einer Verschiebung des Diureseeintrittes um einige Stunden, während der Unterschied in der Verdünnungs- und Konzentrationsperiode erhalten bleibt. Kommt es dagegen nach der Pituitrininjektion zu vollkommener Anurie, so ist dann eine eigentliche Verdünnungs- und Konzentrationsperiode nicht mehr unterscheidbar, sondern es wird ein Urin von mittlerer Konzentration geliefert.

4. Die Hemmungswirkung des Pituitrins auf die Nieren äussert sich vor allem in einer Wassersperre. Die Erhöhung des spezifischen Gewichtes dürfte darum nicht durch eine Steigerung des „Konzentrationsvermögens“ im Sinne einer Reizung des sezernierenden Epithels verursacht sein, sondern vielmehr eine Folge der erschwerten Wasserfiltration darstellen. Es handelt sich also eher um eine Hemmung der „Verdünnungsfähigkeit“ wahrscheinlich infolge vasomotorischer Einwirkungen.

5. Bei nüchternen normalen Menschen wird manchmal, beim nüchternen Diabetiker meistens statt der Hemmung der



Diurese, eine Anregung durch Pituitrin verursacht. Dabei wird bei normalen Personen Abnahme des spezifischen Gewichtes des Urins und Zunahme der absoluten Kochsalzausscheidung bei unbedeutender Erhöhung des Prozentsatzes beobachtet.

6. Im Anschlusse an die Pituitrininjektion erfolgt im Kapillarblute ein Absinken des Gehaltes an Serumeiweiss und Hämoglobin. Es tritt also in diesen Gefässbezirken eine Blutverdünnung ein, die $1^1/_2$ bis 2 Stunden nach der Injektion am deutlichsten ist; sie fällt um so stärker aus, je mehr Wasser der Organismus zur Verfügung hat. Die Blutverdünnung kommt auch an fastenden Menschen zustande und auch in den Fällen, in welchen nicht Hemmung, sondern Steigerung der Diurese nach Pituitrin eintritt; demnach kann sie wenigstens nicht ausschliesslich eine Folge der Diuresehemmung sein, sondern ist wohl dadurch bedingt, dass eiweissarme Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn übertritt.

7. Gleichzeitig mit der Blutverdünnung gehen grosse Veränderungen im Chlorgehalte des Blutserums in den peripheren Venen vor sich. Dabei besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen normal ernährten und künstlich kochsalzarm gemachten Menschen. Im ersten Falle steigt der Chlorgehalt erheblich, im zweiten nimmt er ab. Sowohl der Anstieg wie der Abfall ist am stärksten um die zweite Stunde nach der Pituitrininjektion ausgeprägt. Dann erfolgt in beiden Fällen allmähliche Rückkehr zur Norm.

8. Die molekulare Konzentration des Serums zeigt während der Diuresehemmung meist eine Tendenz zum Abfallen, umso stärker, je wasserreicher das Individuum ist. Bei wasserarmen Personen kommt es eher zu einer Zunahme. Mit dem Abklingen der Diuresehemmung erfolgt regelmässig eine leichte Steigerung der molekularen Konzentration, ähnlich wie das Veil bei seinen Versuchen mit Wasserdiurese an gesunden Menschen beobachtete.

9. Da also die molekulare Konzentration des Blutserums (wenigstens in den nicht extremen Fällen) sich nicht wesentlich ändert, so dürften die Veränderungen des Chloridprozentes wohl darin ihre Erklärung finden, dass die beim chloridreichen Menschen in die Blutbahn austretende Gewebsflüssigkeit reich an Chloriden und arm an Achloriden ist und dadurch den Chloridgehalt des Blutserums relativ erhöht, während sie beim chloridarmen Menschen arm an Chloriden und reich an Achloriden ist, wodurch der relative Chloridgehalt des venösen Blutes erniedrigt wird.

10. Bei grossem Wasserkonsum sind die Aenderungen des Chlorgehalts des Blutserums am ausgeprägtesten. Hier finden sich aber auch grosse Schwankungen der molekularen Konzentration. Dabei kann es infolge der Diuresehemmung durch Pituitrin, wenn man zwei Injektionen von je 1 ccm macht, zu ausser-



ordentlich starken Gewichtszunahmen durch Wasserzurückhaltung kommen: es wurden im Verlaufe von 10 Stunden Gewichtszunahmen bis etwa 5 kg beobachtet. Es ist wahrscheinlich, dass beim normal ernährten Individuum das zurückgehaltene Wasser zum grössten Teil im Blut bleibt, während es beim kochsalzarmen sich in der Hauptmasse in den Körpergeweben ansammelt. Der salzarm ernährte Mensch ist dann ausserstande, weiter Flüssigkeit aufzunehmen, da stärkere Störungen des Allgemeinbefindens auftreten, die mit dem ausserordentlichen Absinken der molekularen Konzentration des Blutserums ($\delta = -0{,}48^0$) zusammenhängen dürften.

XVII.

Aus dem Tierphysiologischen Institut der landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin (Direktor: Geheimrat Zuntz).

Messung des Blutumlaufs mit Hilfe von Stickoxydulatmung.

Von

H. Kuhn und **M. Steuber.**

(Mit 1 Abbildung und 1 Kurve im Text.)

Unter ständiger Beratung durch Herrn Geheimrat Zuntz haben wir die von ihm vor langen Jahren angegebene Stickoxydulmethode zur Messung des Blutumlaufs, d. h. des Herz-Minuten- und Schlag-Volumens so ausgearbeitet, dass eine neue, einwandfreie und praktisch verwendbare Lösung gefunden ist. Wir veröffentlichen sie vorläufig, auch ohne dass schon grössere Versuchsreihen ausgeführt sind, weil eine lückenlose Fortführung der Versuche in dieser Zeit nicht gewährleistet ist, und behalten uns eine ausführlichere Besprechung, insbesondere der gewonnenen Werte für später vor.

Die zunächst nur bei Tieren anwendbaren älteren Methoden zur Messung der die Lunge passierenden Blutmenge bestehen darin, dass man bei einem Tier die Grösse der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung durch einen Respirationsversuch bestimmt und gleichzeitig in je einer durch langsamen Aderlass gewonnenen Durchschnittsprobe des Blutes der rechten Herzkammer und einer Arterie den Gehalt an Sauerstoff und Kohlensäure festlegt. Die Rechnung stützt sich einfach auf die Ueberlegung, dass das Mehr an O_2 und das Weniger an CO_2 im arteriellen Blut gegenüber dem mittleren venösen durch den Lungengaswechsel zustande gekommen ist. Wenn also beispielsweise die Differenz im Sauerstoffgehalt der beiden Blutarten 6 pCt. beträgt und die in der Zeiteinheit in den Lungen aufgenommene Sauerstoffmenge 60 ccm, so sind $\frac{60 \times 100}{6} = 1000$ ccm Blut durch die Lunge geströmt. Nach dieser Methode hat zuerst Quinquaud an Hunden, später Zuntz und Hagemann an Pferden die umlaufende Blutmenge bestimmt. Die Methode wurde von Bohr auf Grund der Versuche, die er mit Henriques ausgeführt hatte, angegriffen. Bohr hatte aus seinen Versuchen geschlossen, dass ein erheblicher Teil der Oxydationsprozesse, unter Umständen bis zu 50 pCt., sich in den Lungen vollzieht, dass also das ins Blut beim Passieren der Lungenkapillaren aufgenommene Sauerstoffgas nur zum Teil sich im arteriellen Blut wiederfindet, und dass ebenso ein



Teil der exspirierten Kohlensäure nicht mit dem Venenblut in die Lungen gelangt, sondern hier erst durch Oxydationsprozesse erzeugt werde.

Diese Lehre von Bohr ist später durch seinen Mitarbeiter Henriques vollkommen widerlegt worden. Derselbe zeigte, dass der von Bohr in die Lungen verlegte Gaswechsel faktisch im Herzen erfolge und dass dieses letztere Organ bei der Versuchsanordnung von Bohr, welche enorme Kreislaufhindernisse schuf, sehr viel stärker arbeitete und dementsprechend auch einen lebhafteren Gaswechsel hatte als unter normalen Bedingungen. Dieser Gaswechsel des Herzens entgeht aber bei der Anordnung von Zuntz und Hagemann, wo das Blut zuweilen aus dem Vorhof, oft aber auch aus dem rechten Ventrikel entnommen wurde, der Bestimmung nicht. Die beschriebene Methode ist also einwandfrei zur Bestimmung der gesamten vom Herzen ausgeworfenen Blutmenge. Das wurde auch bestätigt dadurch, dass Zuntz und später unter seiner Leitung Fuld in Versuchen an Hunden nach einer ganz anderen Methode Resultate erhielt, die mit denen der Blutanalyse vollkommen übereinstimmten. Diese Methode (vergl. Pflüger's Arch. Bd. 55) besteht darin, dass man die Tätigkeit des Herzens durch Vagusreizung vorübergehend zum Stillstand bringt und den dadurch absinkenden Blutdruck auf normaler Höhe hält, indem man in eine grössere Arterie unter starkem Druck eine entsprechende Blutmenge einpresst. Diese den Druck auf normaler Höhe erhaltende Blutmenge muss identisch sein mit derjenigen, welche vorher vom Herzen in gleicher Zeit geliefert wurde.

Man hat nun versucht, die von Fick stammende Idee auch beim Menschen anzuwenden. Es ist selbstverständlich unzulässig, aus einer grösseren Arterie oder gar aus der rechten Herzkammer durch Vorschieben eines Katheters von der Jugularis aus Blut zu entnehmen. Es wurde deshalb zuerst von Löwy und von Schrötter der O_2-Gehalt der zu vergleichenden Blutportionen aus der Tension des mit ihnen im Gleichgewicht stehenden Gases berechnet. Ein mit dem venösen Blut im Spannungsgleichgewicht stehendes Gasgemisch kann man leicht erhalten, wenn man nach dem von Pflüger herrührenden Prinzip des Lungenkatheters die Luft in einem Lungenlappen mehrere Minuten lang absperrt, bis sie mit dem durchströmenden venösen Blut im Spannungsgleichgewicht steht, und dann diese Luft untersucht. In entsprechendem Spannungsgleichgewicht mit dem arteriellen Blut ist die Alveolarluft bei normaler Atmung. Kennt man die Absorptionskurve des betreffenden Blutes für Sauerstoff und Kohlensäure, so kann man daraus den Gehalt an beiden Gasen berechnen, kommt also zu demselben Ergebnis wie beim Fick'schen Versuch. Die Einführung eines Lungenkatheters war nur bei solchen Patienten möglich, bei denen zu Heilzwecken häufige Einführung von Sonden in die Luftwege nötig war. Später hat Plesch[1]) dasselbe Prinzip für jeden Menschen anwendbar gemacht, indem er mit der Spannung des venösen Blutes ein Gasgemisch sich ausgleichen liess, das aus einem Sack wiederholt ein- und ausgeatmet wurde. Doch lässt

1) Plesch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 16.



es dieses Verfahren bei jedem Versuch zweifelhaft, ob der Ausgleich wirklich stattgefunden hat, die Resultate sind deshalb stets unsicher. In einer früheren Arbeit hat einer von uns[1]) die Methode angewandt und kritisch beleuchtet; es ergab sich, dass sie nur bedingt anwendbar ist.

Fridricia[2]) hat versucht, die Plesch'sche Methode zu verbessern, indem er durch zweimalige, zeitlich etwas getrennte Probeentnahmen das Eintreten des Ausgleichs gewissermassen kontrolliert, ähnlich wie das Löwy und von Schrötter bei ihrem Verfahren getan haben. Ausserdem bestimmt er bei jeder Versuchsperson die Grösse der Sauerstoffaufnahme bei dem in Betracht kommenden Drucke; das ist zwar wegen der sicher vorhandenen Schwankungen erforderlich, aber der Versuch wird dadurch reichlich kompliziert und erstreckt sich bei F. über mehrere Tage, was seine Verwertbarkeit erheblich beeinträchtigt.

Bornstein[3]) hat ein indifferentes Gas gewählt, den Stickstoff, nach dessen Ausscheidungsmenge bei Atmung eines stickstoffarmen Gemisches er die umlaufende Blutmenge berechnet. Seine Anordnung erfordert, wenn sich genaue Werte ergeben sollen, dass die Lunge der Versuchsperson am Anfang und Ende des Hauptversuchs gleich viel Luft enthält, eine Forderung, die nur von Geübten einigermassen genau eingehalten werden kann. So bleibt auch dieser Methode nur ein beschränkter Wert.

Das Verfahren, das in der folgenden Arbeit beschrieben werden soll, gründet sich auf die Verwendung eines anderen indifferenten Gases, des Stickoxyduls. Die Idee, mit Hilfe der Stickoxydulaufnahme in der Lunge die dort in der Zeiteinheit vorüberströmende Blutmenge zu messen, ist zuerst von Zuntz angegeben und von ihm und seinen Mitarbeitern (Markoff und Müller) verwandt worden. Die theoretischen Voraussetzungen dieser Methode lassen sich im Anschluss an Darlegungen von Müller[4]) folgendermassen darstellen:

1. Stickoxydul folgt bei seiner Aufnahme ins Blut nur dem Henri-Dalton'schen Gesetz, verhält sich also im Körper wie Stickstoff. Dies ist durch ältere Versuche von Zuntz und neuere von Siebeck[5]) sichergestellt.

2. Stickoxydul wird, während das Blut die Lungenkapillaren passiert, durch die Alveolarwand hindurch bis zur Sättigung des Blutes aufgenommen. Löwy und Zuntz[6]) zeigten, dass die N_2O-Wanderung durch Lungengewebe etwa ebenso schnell wie die von CO_2 erfolgt.

3. Während des Versuches gelangt nur von Stickoxydul freies Blut zur Lunge, der Versuch soll mit anderen Worten nur eine Blutumlaufszeit dauern, wie das in unseren Versuchen der Fall ist. Es würde sich aber auch kein grosser Fehler ergeben, wenn etwas Blut, das sich schon

1) Kuhn, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1913.
2) Fridricia, Biochem. Zeitschr. Bd. 85.
3) Bornstein, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 14.
4) Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1913.
5) Siebeck, Pflüger's Arch. Bd. 17 bzw. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 21.
6) Löwy u. Zuntz, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904.



in der Lunge mit N_2O gesättigt hatte, noch einmal in die Lunge gelangt, weil die Gewebe zweifellos einen noch höheren Absorptionskoeffizienten als das Blut besitzen, und da ihre Masse etwa 13 mal grösser ist als die des Blutes, sicher den grössten Teil des ihnen vom Blut zugeführten Stickoxyduls zurückhalten.

4. Die pro Minute die Lunge passierende Blutmenge ist gleich der gleichzeitig vom Herzen ausgeworfenen.

Bezeichnet V die in t Sekunden vom Lungenblut absorbierte N_2O-Menge, p die mittlere in Millimeter Hg ausgedrückte N_2O-Tension in der Lunge während derselben Zeit, a den Absorptionskoeffizienten des N_2O, so ist die in 60 Sekunden vom Herzen ausgeworfene Blutmenge:

$$M = \frac{V . 100 . 60 . 760}{a . p . t}.$$

Die wichtigste und am schwierigsten zu bestimmende Grösse in dieser Gleichung ist V. Es darf nämlich als V nur die vom Blut aufgenommene Menge berechnet werden, und die grössten Fehler würden entstehen, wenn die vom Lungengewebe aufgenommenen N_2O-Mengen mitberechnet würden oder in der Lungenluft verblieben. Zur Vermeidung dieses Fehlers wird immer eine Vorperiode angewandt, die das Gewebe sättigen und die Lungenluft mit dem zu atmenden N_2O-Gemisch in Ausgleich setzen soll.

Die Methode, wie sie in unserem Institut zuletzt Franz Müller verschiedendlich vorgeführt hat[1]), arbeitet mit zwei selbstregistrierenden Trockenspirometern. In das erste wird während der Vorperiode geatmet (3 tiefe Atemzüge), das zweite dient für die Hauptperiode, in der auch einige Male hin und her geatmet wird. Die Atembewegungen zeichnen sich auf, die Gasgemische werden vor und nach dem Versuch analysiert, ausserdem werden Alveolargasproben entnommen. Dann werden die gewünschten Werte für N_2O-Gehalt am Anfang und Ende des Versuchs im ganzen System (Lunge + schädlicher Raum + Apparat) und die mittlere Spannung in den Alveolen und daraus das Min.-Vol. berechnet. Fraglich bleibt in dem Versuch, ob durch die Vorperiode eine gleichmässige Mischung der Lungenluft mit dem N_2O-Gemisch und eine vollständige Sättigung des Lungengewebes eingetreten ist. Ausserdem wird durch die nie ganz gleichmässige Atemtätigkeit während des Versuchs die Einatmungsluft ständig und nicht gleichmässig geändert, das macht erhebliche Schwierigkeiten in der Technik des Versuchs und in der Berechnung. Es wird ausserdem auch hier eine möglichst gleiche Lungenstellung am Anfang und Ende des Versuchs wegen des Einflusses der Residualluftmenge verlangt. So konnten wir uns nach eingehender Beschäftigung mit Müller's Anordnung nicht dazu entschliessen, sie unverändert zu übernehmen; es wurde auch durch die Kriegszeit eine Instandsetzung der Messspirometer unmöglich gemacht.

Stickoxydul wird auch bei einer von Krogh und Lindhard angegebenen Methode angewandt. Im Anschluss an einen Respirationsversuch lassen sie aus einem registrierenden Spirometer, das ein N_2O-

1) Eine Reihe von Versuchen soll später veröffentlicht werden.



Gemisch enthält, 2—3 Atemzüge tun, dann etwa ein Liter ausatmen, entnehmen und analysieren eine Probe der Exspirationsluft, lassen den Atem eine gemessene Zeit anhalten, dann den Rest ausatmen und entnehmen am Ende der Ausatmung die zweite Probe zur Analyse. Es werden nun der N_2O- und O_2-Gehalt in Spirometer und Lunge vor und nach der Hauptperiode (dem Anhalten des Atems) sowie die mittlere N_2O-Spannung bestimmt und daraus das Min.-Vol. berechnet. K. und L. erhalten auf diese Weise sehr hohe Werte des Min.-Vol. und erklären diese durch die Beeinflussung der Herztätigkeit durch den Versuch selbst, nämlich die tiefen Atemzüge der Vorperiode und das Anhalten des Atems. Da sie gleichzeitig einen erhöhten O_2-Verlust während des Versuchs finden, reduzieren sie ihre Werte unter der Annahme, dass während des Versuchs Blut von gleichem O_2-Gehalt der Lunge zuströmt, und eine Aenderung im O_2-Verbrauch nur durch die veränderte Blutmenge, die die Lunge passiert, herbeigeführt wird. Aenderung des O_2-Verbrauchs müsste also proportional der Aenderung der umlaufenden Blutmenge sein. Es wird dementsprechend der im Versuch wirklich gefundene Min.-Vol.-Wert proportional der Abweichung des Sauerstoffverbrauchs von der vorher gefundenen Norm reduziert und mit dieser Reduktion steht und fällt nach Lindhard's eigenen Worten die ganze Methode. Wir halten nun diese Reduktion für sehr angreifbar. Sie setzt einmal voraus, dass sich der O_2-Verbrauch durch Entnahme zweier Proben von Alveolarluft, und zwar der einen etwa in der Mitte der Exspiration, der anderen nach einer Pause ganz am Ende derselben bestimmen lässt. Das ist nach unseren Erfahrungen und auf Grund der Durig'schen Versuche über Aufnahme und Verbrauch von Sauerstoff bei Aenderung seines Partiardruckes in der Alveolarluft[1]) sicher unrichtig. Der O_2-Gehalt sinkt von Anfang bis zum Schluss einer Exspiration in einer Kurve, die nicht nur von dem während dieser Zeit im Stoffwechsel verbrauchten Sauerstoff abhängig ist. Dies ist schon darum nicht der Fall, und das ist ein zweiter schwacher Punkt bei Lindhard, weil die Annahme, dass das der Lunge während des Versuchs zuströmende Blut von gleichem O_2-Gehalt sei, nicht zutrifft. Lindhard selbst glaubt an vorhandene Unterschiede einerseits bei Brust-, andererseits bei Bauchatmung. Doch kann man auch noch andere Momente für eine Ungleichmässigkeit geltend machen. So kann die doch sicher nie ganz gleichmässige Mischung von Extremitäten- und Eingeweideblut Unterschiede ergeben. Es sei nebenher erwähnt, dass wir deshalb auch einen Hauptvorwurf ablehnen, den Lindhard der Müller'schen Methode macht, nämlich die Nichtberücksichtigung des O_2-Verbrauches während des Versuches zur Kontrolle. Krogh selbst führt in der Kritik seiner Methode neben der Reduktion auf normalen Sauerstoffverbrauch noch eine weitere Quelle der Unsicherheit für das Ergebnis an, nämlich die fehlende Berücksichtigung des in das Lungengewebe aufgenommenen bzw. von demselben abgegebenen Stickoxyduls während der Hauptperiode des Versuchs.

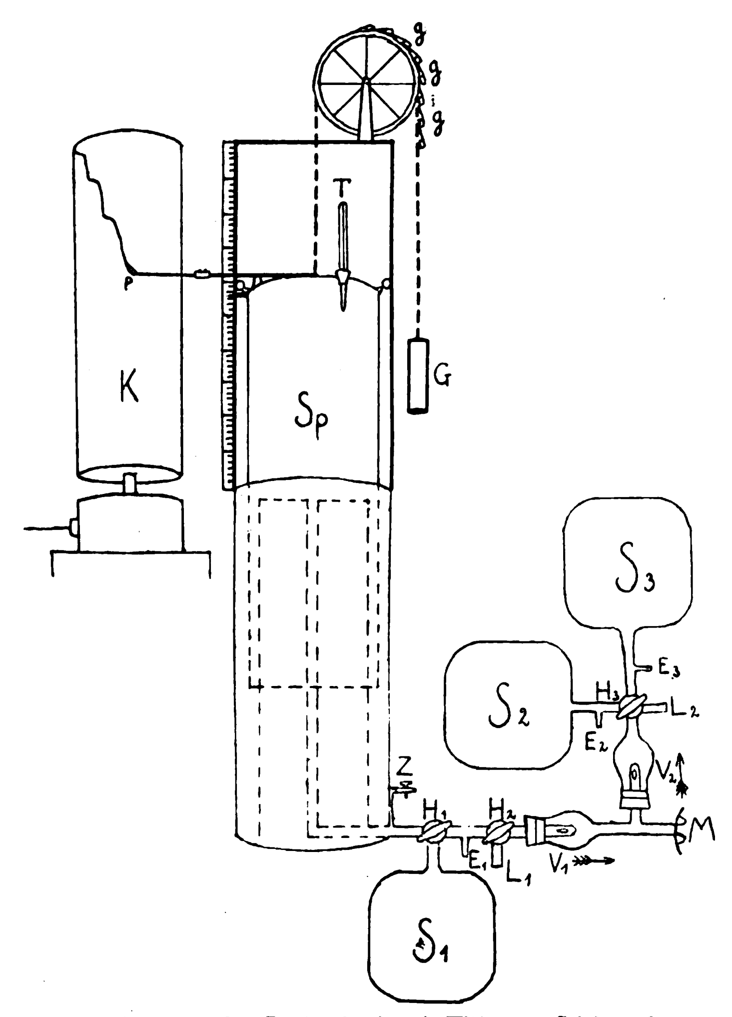
---

1) Durig, Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. Suppl. 1913.



Wir selbst gingen von dem Gedanken aus, dass zur Vermeidung der in den bisherigen Verfahren geschilderten Fehler folgendes erzielt werden muss:

1. Das eingeatmete Gas soll von gleichmässiger Zusammensetzung sein.
2. Gleichmässige Mischung von N_2O-Gemenge und Lungenluft und Sättigung des Lungengewebes muss gesichert sein.
3. Die Fehler durch ungleichmässige Atemstellung am Anfang und Ende eines Versuches, durch unsichere Werte von Residualluft und schädlichem Raum müssen ausgeschaltet werden.
4. Der Versuch selbst darf den Kreislauf nicht störend beeinflussen.



Apparat zur Messung des Blutumlaufs mit Hilfe von Stickoxydulatmung.

Diese Forderungen werden unter Verwendung eines einfachen, uns durch Herrn Geheimrat Kraus gütigst zur Verfügung gestellten Spirometers gewährleistet, wie an der Hand der Figur geschildert sei.

Der Apparat besteht aus einem 10 Liter fassenden Spirometer (Sp), das seine Bewegungen auf einem mit Zeitmarkierung arbeitenden Kymo-

graphion (K) mit Hilfe eines Pinselchens (P) aufschreibt. T ist ein Thermometer zur Ablesung der Temperatur des Gases. Das Spirometer muss widerstandslos durch gute Gewichtsausgleichung laufen. Der beim Sinken des Spirometers zunehmende Wasserauftrieb muss durch über das Rad tretende kleine Gewichte (g) ausgeglichen werden. Das Spirometer wird mit Hilfe der Durig'schen Flasche auf 10 cm Genauigkeit geaicht.

Der Luftraum des Spirometers steht durch ein, mit einem Dreiweghahn (H_1) versehenes Rohr mit einem System von Säcken und Ventilen in Verbindung. Das Rohr enthält noch eine besondere Abzweigung (Z) zum Einlassen von Gas. Die Zusammensetzung des Sacksystems lässt sich leicht aus der Zeichnung entnehmen. S_{1-3} sind luftdichte Säcke, M ist ein Mundstück, V_1 und V_2 sind Darmventile, deren Richtung die Pfeile angeben, H_{1-2} sind Dreiweghähne, H_3 ein Vierweghahn, E_{1-3} Entnahmezapfen zur Probeentnahme von Inspirations- und Exspirationsgas.

Der Versuch geht in folgender Weise vor sich:

Zur Vorbereitung werden im Spirometer durch Einlassen einer bestimmten Menge Luft und N_2O aus einer Bombe durch Z 3 Liter einer 50 proz. N_2O-Mischung hergestellt und dann in den Sack S_1 nach wiederholtem Mischen (Hin- und Hertreiben) überführt. Dann wird das Spirometer mit 20 proz. N_2O-Gemisch beschickt und dieses mit Hilfe eines leeren, bei Z anzubringenden Sackes gemischt. An die Entnahmestutzen (E_{1-3}) werden mit Quecksilber gefüllte Kugeln, die ausserdem geringe Mengen von Pyrogallollösung in konzentrierter Kalilauge enthalten, angeschaltet.

Dann beginnt der eigentliche Versuch.

Die Versuchsperson atmet bis zum Eintritt von für den Versuch günstigen Bedingungen (Ruhe, gleichmässige Arbeit, Einsetzen von Arzneimittelwirkung oder dergl.) durch die Darmventile von Luft (L_1) in Luft (L_2). Dann wird das Kymographion in Bewegung gesetzt und während einer tiefen Exspiration Hahn 2 auf Verbindung mit S_1 gedreht.

Die Person atmet nun aus Sack 1 in Luft. Nach einem Atemzug wird während der Exspiration H_1 auf Verbindung mit dem Spirometer gedreht. Die Person atmet nunmehr aus dem Spirometer in Luft. Nachdem auch noch aus dem Spirometer 2—3 Atemzüge genommen und durch L_2 ins Freie gelangt sind, ist die Vorperiode beendet und die Hauptperiode beginnt. Während der ersten Inspiration dieser Periode wird H_3 gedreht, Atemweg aus Spirometer in S_2. Nach zwei Exspirationen wird H_3 so gedreht, dass noch zwei Atemzüge in S_3 erfolgen. Dann wird durch Drehung des Hahnes 2 und 3 der Versuch beendet, wobei zu beachten ist, dass die letzte, schon nicht mehr zum Versuch gehörige Inspiration noch durch das Spirometer auf dem Kymographion zur Zeitbestimmung vermerkt wird.

Es folgt dann sogleich Ablesung des Thermometers und Probeentnahme des Inspirations- und des Exspirationsgases, Ablesung des Barometers, sowie Berechnung der Zeit und der während der einzelnen Versuchsperioden eingeatmeten Menge des N_2O-Gemisches aus der Kurve. Analyse des Gases und Rechnung ergibt dann das gesuchte Herz-Min.-Vol. Zur Berechnung des Schlagvolumens ist noch Pulszählung während des Versuchs erforderlich.



Das ganze Verfahren besteht nur aus wenigen Handgriffen und kann von einer Person ausgeführt werden. Etwas zeitraubend ist nur die folgende Analyse der Gase, die im Haldane'schen Apparat durch Verbrennung mit H_2 ausgeführt wird.

Die Analyse der Luftgemische (N_2, O_2, CO_2, N_2O) machte zunächst Schwierigkeiten, da N_2O einen sehr hohen Absorptionskoeffizienten hat und bei der Absorption von O_2 und CO_2 verloren geht. Krogh und Lindhard schätzen den dadurch entstehenden Fehler nicht sehr hoch ein, doch konnten wir uns auf Grund von Versuchen, bei denen sich eine ständige N_2O-Abnahme bei wiederholtem Eintreiben in die Absorptionspipette zeigte, nicht entschliessen nach dieser Methode zu verfahren. Wir versuchten zunächst O_2 und N_2O gleichzeitig mit H_2 zu verbrennen und aus Kontraktion und H_2-Verbrauch die Prozentwerte zu berechnen, doch ist zu diesem Verfahren absolut reiner H_2 erforderlich und an dieser Forderung scheiterten die Versuche. Dann verbrannten wir mit CO, wo sich der Wert aus Kontraktion und entstandener Kohlensäure berechnen liesse, doch gelangten wir auch mit diesen Versuchen zu keinem Resultat, weil bei der Verbrennung des Stickoxyduls + CO das überschüssige CO mit Wasserdampf unter Bildung von $CO_2 + H_2$ in Reaktion tritt. Folgende Erwägungen führten zum Ziel: Für unseren Versuch brauchen wir in Inspirations- und Exspirationsluft nur das Verhältnis von $N_2 : N_2O$ zu kennen. In der Inspirationsluft kennen wir nämlich, da wir N_2O nur mit Luft mischen, das Verhältnis von $N_2 : O_2 : CO_2$ und können uns also die absoluten Prozente errechnen. Im Exspirationsgas brauchen wir überhaupt nur, wie später ausgeführt wird, das Verhältnis $N_2 : N_2O$ zu kennen. Wir verfahren nun so, dass wir die Entnahmekugeln vor der Entnahme des Gases mit wenigen ccm (1 ccm für 100 ccm Gas) einer mit 75 proz. Kalilauge hergestellten Pyrogallollösung beschickten, um O_2 und CO_2 schon vor der eigentlichen Analyse zu entfernen. Bei diesem Verfahren können nur Spuren N_2O, ausserdem gleichviel in Inspirations- und Exspirationsgas, verloren gehen. Die Kugeln müssen allerdings zwei Stunden stehen, damit die vollständige O_2-Absorption gesichert ist. Dann folgt im Haldane-Apparat die Verbrennungsanalyse von N_2O mit geglühtem H_2, die nun genaue Resultate ($\pm$ 0,02 pCt.) ergibt.

Theoretisch gut möglich wäre auch die von Franz Müller vorgeschlagene Analyse mit Hilfe des Interferometers für Gase, doch konnten wir uns wegen der Unsicherheit der gefundenen Werte bei Benutzung des uns allein zur Verfügung stehenden tragbaren Interferometers nicht zu ihr entschliessen, glauben aber, dass sie mit Hilfe des Laboratorium-Interferometers, das etwa 5 mal genauere Werte ergibt, wohl gute Ergebnisse liefern wird.

In unserem Versuch wird nun folgendes erreicht: Durch die Voratmung aus S_1 (50 pCt. N_2O) werden die Lungenluft und das Gewebe in einem Atemzug auf einen Gehalt bzw. Gewebspannung von wahrscheinlich ungefähr 20 pCt. gebracht. Etwa 1,5 Liter Lungenluft treten nämlich mit etwa $2^1/_2$ Liter N_2O-Mischung in Ausgleich, ausserdem wird das Lungengewebe gesättigt. Die folgenden 2—3 Atemzüge (Atmung 20 pCt Gemisch aus Spirometer) bringen die Lunge in das gewünschte



Gleichgewicht, so dass in der nun folgenden Hauptperiode alles als verbraucht festgestellte N_2O vom Blut aufgenommen wird.

Um uns davon zu überzeugen, dass vor dem Hauptversuch wirklich ein Ausgleich stattgefunden hatte, schliessen wir an den Hauptversuch, wie aus der Schilderung der Versuchsanordnung zu sehen ist, noch einen Versuch unmittelbar an. War ein völliger Ausgleich erzielt und ist der Versuch einwandfrei, so müssen Hauptversuch und Kontrollversuch innerhalb der Fehlergrenzen ein gleiches Ergebnis liefern. Und dieses Ziel haben wir mit unserer Anordnung erreicht. Es wird durch den Versuch auch der etwaige Einfluss zu langer Versuchsdauer (über einen Kreislauf) kontrolliert.

Die Berechnung der gesuchten Werte gestaltet sich folgendermassen:

Bekannt sind Menge des eingeatmeten N_2O-Gemisches und Zeit aus der Kurve, Verhältnis von N_2 und N_2O in Inspirations- und Exspirationsluft aus der Analyse. Es kann der Gehalt von N_2O in der Inspirationsluft (1) folgender Weise berechnet werden:

Da in der Luft 79,07 pCt. enthalten sind, entspricht unserem in 100 ccm gefundenen N_2-Wert eine Luftmenge von

$$a = \frac{N_2 \text{ (gefunden)} . 100}{79{,}07}$$

Das ursprüngliche Gemisch besteht also aus a Luft + der gefundenen Menge N_2O. In 100 ccm dieses Gemisches sind also enthalten:

$$N_2O \text{ pCt.} = \frac{100 . N_2O \text{ pCt. (gefunden)}}{a + N_2O \text{ (gefunden)}}$$

Schwieriger ist die Frage des N_2O-Gehaltes der Exspirationsluft, da ja die Menge der Exspirationsluft selbst (in S_2 bezw. S_3) nicht gemessen wird. Wir gingen dabei von folgender Ueberlegung aus:

Die Messung der Exspirationsluftmenge könnte zu sehr grossen Fehlern führen, wenn nicht die Atemstellung am Anfang und Ende des Versuches ganz gleich wäre. Für diese Gleichheit kann aber nicht garantiert werden. Wir mussten also versuchen, die Menge des Exspirationsgases, die sich bei gleicher Lungenstellung ergeben würde, bzw. die in dieser enthaltene N_2O-Menge zu errechnen. Das ist nun möglich. Wir wissen, dass Stickstoff in der Lunge bei gleichem Partiardruck weder absorbiert noch ausgeschieden wird. Bei gleicher Lungenstellung muss also: N (Inspiration) = N (Exspiration) sein. Nun kennen wir aus der Analyse das Verhältnis von $N_2O : N_2$. Setzen wir hier für N_2 (Exspiration) den uns bekannten Wert N_2 (Inspiration), so können wir N_2O leicht berechnen.

Man muss berücksichtigen, dass der N_2-Gehalt des Exspirationsgases dem des Inspirationsgases nur gleich ist, wenn der Partiardruck für N_2 während des Versuches in den Alveolen gleich dem des N_2 im Blut ist. Hier liegt dagegen der N_2-Druck etwa 20 pCt. niedriger als im Blut. Der entstehende Fehler ist aber bei dem niedrigen Absorptionskoeffizienten für N_2 so klein, dass er ohne weiteres vernachlässigt werden kann. Es ist nämlich in ungefähren Werten der Absorptionskoeffizient für N_2 bei Lungentemperatur 0,012, die Differenz der N_2-Spannung vom



Blut und Alveolarluft im Versuch 20 pCt., die durchfliessende Blutmenge während des Versuches 1 Liter, N_2-Abgabe also nur etwa 2 ccm.

Wir kennen jetzt die inspirierte und exspirierte N_2O-Menge und können, da die Lunge und schädlicher Raum am Anfang und Ende des Versuches gleich viel N_2O enthalten, (das ist durch die Vorperiode erreicht) leicht den N_2O-Verbrauch in der abgelesenen Zeit und damit in der Zeiteinheit berechnen.

Die Berechnung der mittleren Spannung von N_2O in der Alveolarluft während des Versuches gestaltet sich folgendermassen: Die N_2O-Spannung wird in einer von dem Beginn der Einatmung bis zum Schlusse der Ausatmung sinkenden Kurve verlaufen. Der höchste Wert in den Alveolen wird niedriger sein als dem Prozentgehalt des Einatmungsgases entspricht, der niedrigste etwas unter dem des Endgases liegen, da ja der schädliche Raum berücksichtigt werden muss. Wir haben uns entschlossen, jedesmal den Wert des N_2O-Gehaltes in der Exspirationsluft für die mittlere Spannung zugrunde zu legen. Wir werden dabei nur Fehler bis $^1/_2$ pCt. erhalten, da Inspirations- und Exspirationsluft höchstens etwa 4 pCt. auseinander liegen. Wir können deshalb auch ruhig den R. Q., dessen wir zur Berechnung bedürfen, gleich 1 setzen, zumal bei der jetzigen Ernährung, wo er sicher nicht weit von diesem Wert abweicht.

Es fehlt zur Berechnung noch der Absorptionskoeffizient. Wir setzen ihn bei normaler Körpertemperatur nach Krogh auf 0,405; bei Arbeitsversuchen, heissen Bädern und dergl. muss man ihn entsprechend der dann zu messenden Körpertemperatur berechnen.

Wir haben dann alle Werte unserer Gleichung:

$$M = \frac{V \cdot 100 \cdot 60 \cdot 760}{a \cdot p \cdot t}$$

Wir lassen noch ein Beispiel folgen:

Versuch am 16. 12. 1918 an K. (Nr. 13). Ruhe, sitzend. Puls 64 in der Minute, Temperatur des Gases 19,0. Bar. 758,0 mm.

1 Az. 50 pCt. N_2O, 3 Vor Az., 2 Az. der Haupt-, 2 Az. der Nachperiode.

Aus der Kurve entnommen:

Während der Hauptperiode wurden geatmet 1,68 Liter, reduz. 1,526 Liter in 8,92 Sek.
„ „ Nachperiode „ „ 1,63 „ „ 1,481 „ „ 7,95 „

Das Inspirationsgas enthielt nach O_2- und CO_2-Absorption:

25,610 pCt. N_2O (25,607 und 25,612),
74,390 „ N_2.

Hieraus berechnet sich (s. oben) der wahre Prozentgehalt auf:

21,397 pCt. N_2O,
62,15 „ N_2.

In 1,526 Liter also: 326,62 ccm N_2O und 948,8 ccm N_2.

Das Exspirationsgas (S_2) enthielt nach O_2- und CO_2-Absorption

22,556 pCt. N_2O (22,573 und 22,538),
77,444 „ N_2.

Hieraus berechnet sich unter Annahme N_2 (Inspiration) = N_2 (Exspiration) der N_2O-Gehalt des Exspirationsgases:

$$N_2O_{(Exsp.)} = \frac{948 \cdot 22,556}{77,444} = 276,33 \text{ ccm.}$$

Der Verbrauch (V) = 326,62 — 276,33 = 50,29 ccm N_2O.



Der Prozentgehalt des N_2O im Exspirationsgas =

$$\frac{N_2O_{(E)} \cdot 100}{\text{Eingeatmetes Gas} - V} = \frac{276{,}33 \cdot 100}{1526-50{,}3} = 18{,}721 \text{ pCt. } N_2O.$$

Das entspricht, reduziert nach Abzug der Wasserdampfspannung in der Lunge, einem Partiardruck (p) von 134,71 mm Hg.

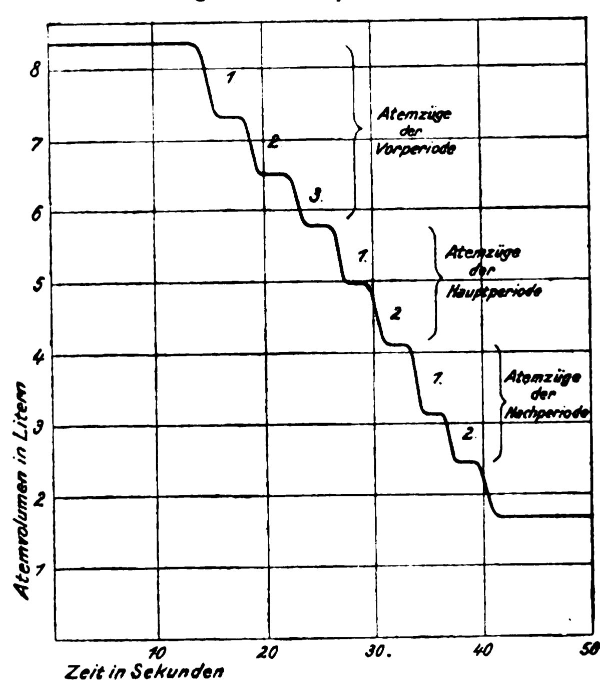
Nach Einsetzen in unsere Gleichung:

$$M = \frac{V \cdot 100 \cdot 760 \cdot 60}{a \cdot p \cdot t} = \frac{50{,}29 \cdot 100 \cdot 760 \cdot 60}{40{,}5 \cdot 134{,}71 \cdot 8{,}92} = 4{,}71 \text{ Liter.}$$

Die Nachperiode ergibt in gleicher Weise ausgerechnet 4,47 Liter.

Der Versuch hat also richtige Werte ergeben und zwar in Minuten.

Herz-Min.-Vol. = 4,59 Liter und daraus
Herz-Schlag-Vol. = 71,7 ccm.



Kymographionkurve von Versuch Nr. 13 (K., 16. 12. 1918).

Die Hauptfehlerquellen in dieser Berechnung liegen in der Unsicherheit der mittleren Spannung und dem Fehler der Analyse, die 2 bezw. 5 pCt. des Endwertes ausmachen können, daneben spielen Ungenauigkeit der Ablesung der eingeatmeten Gasmenge (10 ccm), der Zeit ($^1/_{10}$ Sek.) und des Absorptionskoeffizienten (1 pCt.) eine geringere Rolle. In einem guten Versuch (Hauptversuch = Kontrollversuch) können wir mit 8 pCt. Genauigkeit rechnen; kleine Verschiedenheiten zwischen Haupt- und Kontrollversuch treten meist auf, da zu den besprochenen Fehlerquellen noch physiologische Schwankungen des Kreislaufes hinzukommen. Grössere Verschiedenheiten würden anzeigen, dass der betreffende Versuch schlecht gewesen wäre, das heisst, dass noch keine Ausgeglichenheit in der Lunge hergestellt war, oder dass der Versuch zu lange gedauert hat.

Ist also durch unsere Methode erreicht, einwandfrei den während des Versuches vorhandenen Blutumlauf in der Lunge festzustellen, so fragt es sich zweitens noch, ob der gefundene Wert nicht durch den Versuch selbst



beeinflusst wird. Wir lassen nur vor dem Versuch, also 2—3 Atemzüge vor der Hauptperiode, eine tiefe Exspiration ausführen, die Versuchsperson bleibt sonst völlig unbeeinflusst.

Das Stickoxydul wird in der zur Einatmung kommenden Mischung subjektiv garnicht empfunden. Auch lässt es sich nach den bisherigen Arbeiten annehmen, dass es objektiv in unserem Versuch keinen Einfluss auf die zu messende Blutmenge gewinnt. Hermann[1]) konnte bei Tieren durch Einatmung von Mischungen von O_2 und N_2O überhaupt kein Zeichen erzielen, dass dieselben anders wirkten als atmosphärische Luft. Ausführliche Versuche über die physiologischen Wirkungen des Stickoxyduls haben Zuntz und Goldstein[2]) angestellt. Auch hier zeigte sich, dass bei Mischungen mit so viel atmosphärischer Luft, dass keine Dyspnoe entsteht — wie sie in unserem Versuch verwendet werden — der Blutdruck durch Einwirkung des N_2O keine wesentlichen Veränderungen erfährt. Die Pulsfrequenz bleibt beim Kaninchen unverändert, beim Hund nimmt sie erst bei infolge von O_2-Mangel eintretender Dyspnoe zu. In unseren Versuchen am Menschen konnten wir keine Veränderungen feststellen.

So sind wir wohl zu der Annahme berechtigt, dass eine ins Gewicht fallende Aenderung des Blutkreislaufes durch den Versuch selbst nicht stattfindet. Wir können infolgedessen ohne Korrekturen auskommen, die bei K. und L. so einschneidende Bedeutung haben.

Wir kommen nun zu den mit der Methode gewonnenen Resultaten. Natürlich hat sich die vorher geschilderte Anordnung erst im Verlauf der Versuche entwickelt. Zunächst arbeiteten wir ohne den Kontrollversuch, dann mit einer Kontrolle nur insofern, als wir nach dem Hauptversuch noch in einem Atomzug Exspirationsgas entnahmen und dasselbe analysierten ohne Berücksichtigung der Zeit und Atemmenge dieses letzten Atemzuges, was sich als nicht genügend zuverlässig erwies. Wir erhielten brauchbare Werte des Kontrollversuches erst nach Einführung der Registrierung mittels des Kymographions.

Als wir unsere Versuche nach den besprochenen chemischen Vorarbeiten begannen, bekamen wir recht wechselnde und oft unwahrscheinlich hohe Werte. Das lag, wie sich dann herausstellte, an Fehlern der Technik. Erst entdeckten wir Undichtigkeit der Säcke bei Prüfung unter Wasser (die jetzt verwendeten Säcke von den Drägerwerken sind für unsere Versuche absolut dicht), dann stellte sich heraus, dass das zunächst gebrauchte Glimmerplattenventil nicht genügend funktionierte, wir verwenden daher jetzt Darmventile.

Nach Beseitigung der technischen Mängel galt es nun die günstigste Versuchsbedingung zu finden, besonders den Prozentgehalt des Voratemgases und die Zahl der Voratemzüge festzustellen. Die anliegende Tabelle zeigt ungefähr den von uns beschrittenen Weg. Zunächst war der N_2O-Gehalt des Voratemgases zu hoch (Versuch 1, 2, 21) dann auch zu niedrig (Versuch 7). Weiter zeigte sich, dass die Versuche bei der zu-

1) Hermann, Reichert und du Bois' Arch. 1864.

2) Zuntz und Goldstein, Pflüger's Arch. 1878.



Nr.	Datum 1918	Puls	N_2O-pCt. des Vorgases	Zahl der Atemzüge: Voratmung: Vorgas	Spirom.-Gas	Haupt-atmung	Kontroll-atmung	Dauer: Haupt-versuch	Kontroll-versuch	Eingeatmete Gasmenge: Haupt-versuch	reduziert	Kontroll-versuch	reduziert
										K., männlich.			Grösse
1	23. 10.	60	50	2	6	2	1	16,6		4,68	4,19	—	—
2	24. 10.	56	50	2	6	2	1	18,2		5,08	4,63	—	—
3	25. 10.	62	40	2	6	2	1	17,8		4,42	3,99	—	—
4	28. 10.	64	40	2	6	2	1	16,2		5,28	4,84	—	—
5	29. 10.	64	40	2	6	2	1	18,7		4,53	4,15	—	—
6	30. 10.	—	40	2	6	2	1	17,5		5,20	4,76	—	—
7	31. 10.	62	30	2	6	2	1	18,8		4,76	4,30	—	—
8	1. 11.	58	40	2	6	2	1	19,4		4,60	4,15	—	—
9	4. 11.	60	40	2	6	2	1	18,4		5,11	4,61	—	—
10	15. 11.	66	40	2	6	2	1	14,8	5,94	2,56	2,35	1,28	1,17
11	2. 12.	—	40	2	6	2	1	11,0	5,2	2,77	2,54	1,36	1,25
12	6. 12.	92	40	2	6	2	2	—	7,6	—	—	2,16	1,92
13	16. 12.	64	50	1	3	2	2	8,92	7,95	1,68	1,53	1,63	1,48
										St., weiblich.			Grösse
14	5. 11.	56	40	2	6	2	1	18,6		4,23	3,82	—	—
15	9. 11.	61	40	2	6	2	1	23,2		3,7	3,38	—	—
16	12. 11.	60	40	2	6	2	1	20,7		2,89	2,63	—	—
17	21. 11.	62	40	2	6	2	2	11,1	10,3	1,72	1,57	1,64	1,50
18	22. 11.	72	40	2	6	2	2	12,0	13,6	2,28	2,06	1,75	1,58
19	25. 11.	60	40	2	4	2	2	11,2	11,9	1,48	1,33	1,51	1,36
20	27. 11.	68	40	2	6	2	2	12,2	12,4	1,68	1,51	1,68	1,51
21	5. 12.	—	60	1	5	3	2	13,7	10,4	1,90	1,71	1,30	1,17
22	10. 12.	88	40	2	6	2	2	8,14	7,95	2,50	2,25	2,40	2,16
23	12. 12.	120	40	2	5	2	2	5,86	6,26	2,86	2,58	2,94	2,66
24	13. 12.	62	50	1	3	3	2	13,48	8,92	2,33	2,09	1,40	1,25
25	17. 12.	116	50	1	2	1	1	4,65	4,37	1,72	1,54	1,92	1,72

Anmerkung: Während der sehr verzögerten Drucklegung sind von uns an verschiedenen Versuchspersonen und unter verschiedenen Bedingungen eine grosse Anzahl gut stimmender Versuche gemacht worden. Die Versuche sind bedeutend gekürzt.

Prozentgehalt an N_2O Spirometergas	Exspirationsgas Hauptversuch	Exspirationsgas Kontrollversuch	Min.-Vol. Hauptversuch	Min.-Vol. Kontrollversuch	Mittel- bzw. wahrsch. Wert Liter	Schlagvolumen ccm	Versuchsbedingungen und Bemerkungen
1,65 m, Gewicht 63 kg.							
21,57	20,53	19,81	2,04	3,54	—	—	Zu hochprozentiges Voratemgas. Ausgl. vielleicht im Kontr.-Vers. eingetreten. Nicht verwertet.
21,02	19,86	—	2,94	—	—	—	Ruhe sitzend.
21,50	19,63	19,35	4,15	4,81	4,48	72,3	Ruhe sitzend.
21,48	19,57	19,34	5,72	6,38	6,05	94,5	Ruhe sitzend. Tiefe und beschleunigte Atemzüge.
20,69	19,24	18,89	3,22	4,08	3,65	57,0	Ruhe sitzend. Absichtlich flacher und langsamer.
20,87	19,38	—	4,08	—	4,08	—	Ruhe sitzend.
22,04	19,45	—	5,89	—	—	—	Ruhe sitzend. Voratemgas wohl zu niedrig.
21,69	19,27	19,51	5,20	4,64	4,92	84,8	Ruhe sitzend.
21,34	19,54	19,28	4,50	5,07	4,79	79,8	Ruhe sitzend.
23,26	19,71	20,02	5,77	5,87	5,82	88,2	Ruhe sitzend. Erster Versuch mit Registrierung. Daher wohl der hohe Wert (Aufregung). Zeigt gleich den Ausgleich zwischen Zeit und Prozent.
21,45	19,62	19,03*)	4,19	5,45*)	4,19	—	Ruhe sitzend. *) Unsicher durch Fehler bei der Gasentnahme.
21,11	17,57	17,81	—	9,73	9,73	105,7	Arbeit am Fahrrad. Die fehlenden Werte durch Aussetz. d. Kurvenschreibung. Doch da die Exsp.-Gase gleich, ist d. Wert gesichert.
21,40	18,72	19,04	4,71	4,46	4,58	71,6	Ruhe sitzend.
		Im Mittel der Ruheversuche			4,73	78,3	
1,64 m, Gewicht 55 kg.							
21,49	19,70	—	3,63	—	3,63	64,9	Ruhe sitzend.
21,29	18,83	19,10	3,68	3,23	3,68	60,0	Der kleinere Wert im Kontr.-Versuch wohl durch zu lange Dauer. (Vgl. 16.) Ruhe sitzend.
21,10	18,13	18,61	3,99	3,27	3,99	66,5	Ruhe sitzend.
21,33	18,57	19,55	4,03	2,69	4,03	65,0	Unterschied noch grösser infolge noch längerer Dauer. (Vgl. 18.) Ruhe sitzend.
21,06	18,77	18,70	3,69	2,83	3,69	51,3	Ruhe sitzend.
21,63	17,52	18,78	5,27	3,35	3,35	55,9	Zeigt, dass erst im Kontrollvers. ausgeglichen war.
20,64	18,08	18,05	3,37	3,35	3,36	49,4	Guter Ausgleich. Ruhe sitzend.
21,44	19,65	18,72	2,22	3,17	—	—	Zu hohes Voratemgas (60 pCt.), noch kein Ausgleich. Ruhe sitz.
21,46	18,71	18,85	7,80	7,22	7,51	85,3	Mässige Arbeit am Fahrrad.
20,56	18,04	18,46	12,28	9,24	12,28	98,3	Kräftige Arbeit am Fahrrad. Kleinerer Wert d. Kontr.-Vers. durch zu lange Dauer bzw. durch Nachlassen der Arbeit.
20,33	18,29	18,25	3,06	3,19	3,12	50,3	Ruhe sitzend.
21,65	18,53	18,88	10,73	11,17	10,95	94,4	Kräftige Arbeit am Fahrrad.
		Im Mittel der Ruheversuche			3,61	57,9	



nächst angewandten Anordnung (8 Voratemzüge) zuweilen durch die zu lange Dauer geschädigt wurden (Versuch 15—18). Erst in den letzten Versuchen findet sich die geschilderte einwandfreie Anordnung. Haupt- und Kontrollversuch sind dann auch hier wünschenswert gleich. Für physiologische Erörterungen ist unsere Versuchsreihe noch zu klein. (Stickoxydulmangel hindert uns zur Zeit an der Fortsetzung der Versuche.) Wir sehen aber doch recht gleichmässige Werte besonders bei St. (K. hatte auch klinisch nachweisbare besonders nervös bedingte Schwankungen der Herztätigkeit), die mit von anderen Untersuchern gewonnenen und theoretisch zu erwartenden gut übereinstimmen.

Zusammenfassend sei noch einmal festgestellt, dass es uns gelungen ist, eine Methode zur Bestimmung des Herzschlagvolumens zu finden, die bei technisch leichter Ausführbarkeit sichere Werte liefert. Gegenüber anderen mit Stickoxydul arbeitenden Verfahren, haben wir folgende Neuerungen eingeführt:

1. Verwendung einer einfachen und gebräuchlichen Apparatur.

2. Trennung von Inspirations- und Exspirationsluft, dadurch gleichmässiges Versuchsgas und keine CO_2-Anreicherung.

3. Gleicher Partiardruck von N_2O in der Lunge am Anfang und Ende des Versuches, dadurch Ausschaltung der N_2O-Aufnahme und Abgabe durch das Gewebe.

4. Sichere Berechnung der im Endgas enthaltenen N_2O-Menge, dadurch Vermeidung des Fehlers ungleichmässiger Atemstellung und der Unsicherheiten der Residualluft und des schädlichen Raumes.

5. Technisch und theoretisch einwandfreie Analyse durch Beschränkung auf das Verhältnis von $N_2 : N_2O$.

6. Kontrolle des Versuches durch die Nachperiode.

7. Entbehrlichkeit jeder Korrektur.



XVIII.

Aus der physiologisch-chemischen Abteilung des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.

Ueber Wertbestimmung von Herzmitteln bei intestinaler Einführung.

Von

Dr. **Gertrud Lewisson,**

Assistenzärztin der II. inneren Abteilung des städt. Krankenhauses im Friedrichshain.

Bei den bisher vorwiegend üblichen Methoden zur Wertbestimmung der Herzmittel hat man die zu untersuchenden Präparate (Lösungen) direkt in die Lymph- und damit Blutbahn des Kaltblüters eingeführt, durch Injektion in einen Lymphsack oder die Muskulatur. Nach dem jetzigen Stande der Dinge kommen dabei im wesentlichen nur zwei Verfahren in Betracht, welche als Minimaldosenmethode und kurzfristige Methode unterschieden werden können[1]). Bei der erstgenannten (Gottlieb u. a.) wird die kleinste Dosis ermittelt, welche systolischen Stillstand der Froschherzkammer bewirkt innerhalb der Zeit, in welcher er erfahrungsgemäss überhaupt mit Sicherheit auftritt. Diese Dosis wird auf ein bestimmtes Froschgewicht bezogen. Bei der zweiten Methode (Focke) wird durch Vorversuche die Dosis ermittelt, welche bei einem mittelschweren Frosch den systolischen Herzkammerstillstand innerhalb der Zeit von 7—14 Minuten bewirkt, und dann die Wirkungsstärke durch den Bruch ausgedrückt: Froschgewicht, dividiert durch das Produkt aus Dosis und Zeit von der Injektion bis zum völligen systolischen Kammerstillstand: $v = \frac{p}{d \times t}$; v gleich „Valor“, bzw. V als Mittel von 4—5 derartigen Bestimmungen oder mehreren solchen Serien. Beide Methoden scheinen auf dasselbe hinauszugehen und gleichartige Ergebnisse zu liefern bei der Auswertung der getrockneten Digitalisblätter bzw. ihrer wässerigen Infuse. Bei isolierten wirksamen Substanzen (Gitalin, Digitalinum verum, g-Strophanthin) fand Focke im Laufe seiner Untersuchungen, dass die Zeit bis zur Wirkung und damit der nach obiger Formel ausgedrückte Valor in hohem Maasse von der Konzentration der Lösung und Grösse der Dosis abhängig ist, so dass die kurzfristige Methode nur relative Werte liefert, die Mindestdosenmethode also jedenfalls angewendet werden muss, wo die isolierten Substanzen zum Vergleiche herangezogen werden sollen oder galenische Präparate sich ebenso verhalten wie deren Lösungen; darauf wird unten zurückzukommen sein.

1) Vergleiche Boruttau's Uebersichtsreferat in den Berichten der Deutschen Pharmazeut. Gesellschaft. Bd. 27. H. 9. S. 817.



Es kann nun gegen die Wertbestimmung durch Einführung in die Lymphbahn des Kaltblüters, ebenso wie gegen die hämodynamische Kontrolle beim Warmblüter[1]) durch intravenöse Injektion, ja selbst gegen die mit Recht als ideale Methode von Schmiedeberg empfohlene Auswertung am ausgeschnittenen Herzen eingewendet werden, dass die therapeutische Anwendung der Herzmittel am Menschen immer noch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch innerliche Gabe erfolgt, wobei die Verhältnisse ganz anders liegen: es muss erst Resorption vom Magendarmkanal in die Säfte erfolgen, und diese kann von Fall zu Fall verschieden schnell und vollständig vor sich gehen, so dass auch für die Auswertung durchaus gleichartiger Präparate (Blätter verschiedener Ernte, Infuse, Tinkturen, Raffinierungsprodukte gleicher Herstellung) aus den nach den üblichen Methoden erhaltenen Zahlen vielleicht gar kein Schluss auf die Wirkungsstärke bei innerlicher Gabe gezogen werden dürfte. Wenn allerdings die klinische Erfahrung bisher diesen Einwand nicht sehr zu stützen scheint, so ist die experimentelle Untersuchung des pharmakodynamischen Verhaltens bei Einführung in den Magendarmkanal doch schon darum wünschenswert, weil ihr Ergebnis einen wichtigen Beitrag zu der Frage liefern dürfte, inwieweit die physiologischen Auswertungsmethoden auch eine Vergleichung verschiedenartiger Herzmittel bzw. Präparate unter sich gestatten, von denen ja angenommen werden muss, dass ihre Resorption aus dem Intestinalkanal in die Säfte verschieden erfolgt. Solche Versuche sind bisher nur in geringem Umfange und an Warmblütern angestellt worden[2]). Zur ständigen Durchführung der intestinalen Kontrolle des Wirkungswertes von Herzmitteln an Warmblütern, selbst wenn sie sich als leicht durchführbar erweisen würden[3]), würde allein zur Feststellung der absolut tödlichen Dosis eines bestimmten Präparates eine Mehrzahl von Tieren geopfert werden müssen und dadurch (nicht nur bei den augenblicklichen Preisen der Versuchstiere) eine Kostspieligkeit bedingt werden, die den Gedanken nahelegt, ob nicht die Resorptionsverhältnisse vom Magendarmkanal des Kaltblüters es gestatten, die Wirkungen der Einführung in ihn zur Kontrolle der üblichen Methoden zu benützen. In Versuchen, die ich auf Veranlassung von und zusammen mit Herrn Prof. Boruttau angestellt habe, zeigte es sich bald, dass diese Erwartung bis zu einem gewissen Grade begründet ist. Es kann in den Magen eines nicht zu kleinen Frosches so viel Flüssigkeit eingeführt werden — bis zu 2 ccm und mehr —, die dann in den Darm weiterbewegt wird, dass bei starkwirkenden Lösungen systolischer Herzkammerstillstand binnen 30—60 Minuten eintreten kann. Allerdings ist dies schon bei verdünnteren Lösungen isolierter wirksamer Bestandteile nicht immer der Fall, und bei Digitalispräparaten der üblichen Wirkungs-

1) Siehe obiges Sammelreferat von Boruttau und insbesondere die Arbeit von M. und P. Niculescu, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 11. 1912.

2) Siehe Ogawa, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108. S. 554; Focke, ebenda. 1913. Bd. 110. S. 173.

3) Beim Kaninchen wirkt schon der Füllungszustand des Magens so hinderlich, dass dieser Warmblüter für den Zweck wohl von vornherein ausscheiden würde.



stärke auch durch Eindunsten auf ein kleines Volumen oft nicht zu erreichen. Hier haben wir aber gefunden, dass im Verlaufe der Wirkungen auf das Herz, die immer, wenn auch nicht immer in der gleichen Form und Reihenfolge eintreten — peristaltikartige Kontraktion, Herabsetzung der Frequenz, Arhythmie, event. schliesslicher Stillstand in Diastole —, stets eine Zunahme des Tonus der Ventrikelmuskulatar auftritt, die natürlich durch graphische Verzeichnung — Suspensionsverfahren oder besser Volumetrie — am genauesten zu verfolgen sein würde, bei einiger Uebung aber durch ständige Beobachtung ganz gut beurteilt werden kann, so dass sich auf etliche Minuten genau der Zeitpunkt angeben lässt, wo der Tonus sein Maximum erreicht hat, zumal dann, wenn er im weiteren Verlaufe wieder nachlässt und infolge besserer diastolischer Erschlaffung die jedesmalige Füllung der Kammer mit Blut von den Vorhöfen aus wieder zunimmt.

Zu unseren Versuchen wählten wir Frösche von möglichst gleichem Gewicht und führten jedesmal einem davon eine Dosis von 1—2 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit mit der Hohlnadelspritze in den durch einen seitlichen Einschnitt blossgelegten Magen ein. Auswahl einer möglichst dünnen Nadel und schräge Einstichrichtung bewirkt, dass die Einstichöffnung sich wieder schliesst, ohne dass Flüssigkeit austreten kann. Vorherige Abbindung des Magens an der Kardia kann vorgenommen werden, ist aber nicht unbedingt nötig, da Wiederausstossung der Flüssigkeit durch Brechvorgang bei dieser Methode nicht mit der Häufigkeit einzutreten pflegt, wie wir es in Versuchen beobachtet haben, bei denen wir die Flüssigkeit mit einem dünnen elastischen Katheter von der Mundhöhle aus in den Oesophagus einführten. Ein anderer, bzw. mehrere Frösche dienten zur vergleichenden Wertbestimmung desselben Präparats auf dem Lymphwege. Es könnte nun daran gedacht werden, die Zeiten zu vergleichen, welche bei jeder von beiden Arten der Einführung derselben Dosis vergehen von dem Zeitpunkt der Injektion bis zum Eintritt des systolischen Kammerstillstandes bzw. maximalen Tonus. Sie ist aber bei der Einführung in den Magen immer ziemlich gross, bei der Einführung derselben Dosis in die Lymphbahn dagegen meistens so kurz, dass völlige Resorption und Wirkung dieser (grossen!) Dosis im Herzen bis zum Kammerstillstand gar nicht angenommen werden kann. Es läge also näher, nicht die Zeiten, sondern die eingeführten Präparatmengen zu vergleichen, welche in einer und derselben Zeitspanne zum Kammerstillstand bzw. maximalen Tonus führen. Da aber nach den schon erwähnten Erfahrungen von Focke auch bei gleichgrossen Dosen die Zeiten von der Einführung bis zum Kammerstillstand je nach der gewählten Verdünnung infolge der zur Flüssigkeitsresorption nötigen Zeit verschieden sind und zur Einführung in den Magen entweder konzentriertere Lösungen oder kleinere Flüssigkeitsmengen genommen werden mussten, so erweist sich strenge Durchführung dieses Prinzips ebensowenig möglich. Wir haben deshalb ein Verfahren eingeschlagen, welches zwischen beiden Grundsätzen die Mitte hält und die Berechnung des Wirkungswertes oder Valors $v = \frac{p}{d \times t}$ in ähnlicher Weise benutzt, wie



es neuestens im Hinblick auf seine Erfahrungen an den isolierten wirksamen Substanzen und auch für das Digitalisdialysat Focke[1]) zur physiologischen Auswertung des letztgenannten Präparats (Digitalysatum Bürger) getan hat: er berechnet ihn nach obiger Formel für die in vereinfachter Weise an einer kleinen Anzahl von Fröschen ermittelte „Minimal- oder Grenzdosis für den noch eintretenden systolischen Kammerstillstand". Da es sich bei den Tieren mit Einverleibung in den Magen immer um eine Annäherung an die Grenzdosis handelt, ja dort, wo gar nicht systolischer Stillstand, sondern nur maximaler Tonus zur Beobachtung kommt, diese noch nicht einmal erreicht wird, suchten wir durch möglichste Verkleinerung der Dosis (aber natürlich unter Vermeidung weitergehender Verdünnung) die Zeit t bei den Tieren mit Injektion in die Lymphbahn so gross zu halten, dass sie von derjenigen nicht gar zu verschiedener Grössenordnung war, innerhalb deren bei intestinaler Einführung Kammerstillstand in Systole bzw. Tonus maximus eintrat. Für beide Fälle wurden die „Valoren" berechnet und miteinander verglichen. Ihr Verhältnis V endolymph. zu V intest. wollen wir als Resorptionsquotienten oder -koeffizienten bezeichnen. Dass wir zu seiner Aufstellung berechtigt sind, und in welcher Grössenordnung er normalerweise liegt, wird eine Uebersicht über die in der Hauptsache gelungenen Versuche zeigen; zur Ergänzung hinsichtlich der Grösse der Valoren bei endolymphatischer Einführung können natürlich die Angaben von Focke, sowie von M. und P. Niculescu (a. a. O.) das Ihrige beitragen.

Der Notwendigkeit, die Grössenordnung des Quotienten für isolierte wirksame Substanzen festzustellen, trugen wir im Laufe unserer Versuche Rechnung, indem wir g-Strophanthin Thoms verwendeten. Die minimale tödliche Dosis dieses Stoffes beträgt nach Focke für das Gramm Froschgewicht 0,0005 bis selbst 0,0004 Milligramm; der Valor p zu d $\times$ t erwies sich (auf das Gramm Strophanthin ausgedrückt) je nach Menge und Konzentration der endolymphatisch eingeführten Dosis ansteigend von etwa 9000—60000. Wir können diese Angaben durchaus bestätigen. Etwas ähnliches zeigt sich auch in den beiden Versuchen mit Einführung in den Magen, die wir vorgenommen haben (Tab. I). Bei demjenigen mit der kleineren Dosis (b) ist der Valor doppelt so gross wie bei demjenigen mit der grösseren (a). Wird aber der letztere (V gleich 1,03) verglichen mit demjenigen endolymphatischen Versuch (d), dessen Reaktionszeit t der seinigen am nächsten kommt (24 zu 37 Minuten), so erhalten wir V endolymph.[2]) 25 zu V intest. 1,03 oder Q gleich 24. Bei dem Versuch mit der kleineren Dosis b ist t gleich 85 und dieser wäre zu vergleichen mit den Versuchen e und f bei endolymphatischer Einführung, bei denen die Reaktionszeit 81 bzw. 80 Minuten war. Das Verhältnis der Valoren ist in dem einen Falle 42 zu 2,12 = 20, in dem anderen 73,6 zu 2,12 = 35. Das Mittel von beiden wäre Q gleich 27,5!

Der endolymphatische Wirkungswert von Strophantustinkturen, als V nach Focke ausgedrückt, pflegt 75 und darüber zu betragen. Solche

1) Focke, Zeitschr. f. exp. Pathol. 1917.

2) Auf das Milligramm ausgedrückt.



Tabelle I. g-Strophanthin Thoms.

	1. Intralymphatisch						2. Intestinal	
	a	b	c	d	e	f	a	b
Verdünnung . . .	1:1000	1:1000	1:1000	1:1000	1:10000	1:10000	1:1000	1:1000
p in g	45	29	31	30	34	31	38	60
d in ccm	0,5	0,33	0,1	0,05	0,1	0,05	1,0	0,33
Injektionszeit. . .	12^{27}	$12^{32,5}$	11^{13}	3^{34}	12^{49}	11^{05}	10^{57}	11^{50}
Peristaltik. . . .	12^{31}	12^{40}	11^{23}	3^{50}	1^{10}	11^{25}	11^{08}	12^{05}
Systol. Stillstand .	12^{36}	12^{42}	11^{30}	3^{58}	—	—	11^{34}	—
Tonus maxim. . .	—	—	—	—	2^{10}	12^{25}	—	1^{15}
t in Minuten . . .	9	9,5	17	24	81	80	37	85
$v_{mg} = \frac{p}{d \times t}$ . . .	10	9,16	18,2	25	42	73,6	1,03	2,12

Werte waren auch von M. und P. Niculescu für Raffinationsprodukte aus Strophanthussamen, die von der Firma Dr. Degen & Kuth in Düren (Rheinland) hergestellt waren, erhalten worden. Da von diesen noch ein Restvorrat (seit dem Jahre 1911) aufbewahrt war, wurden damit vergleichende Versuche angestellt. Es handelt sich um zwei Präparate, beide aus Strophanthus Kombé, das eine (II, Tab. III) etliche Monate jünger, aber leicht getrübt, gegenüber dem anderen (I, Tab. II), das sich völlig klar gehalten hatte. Bei dem ersteren kam es auf Einführung der nicht eingedampften Lösung sehr schnell zu maximaler Tonussteigerung, die allerdings nicht zu völligem systolischen Stillstand führte; bei dem zweiten verzögerte sich die Erreichung des maximalen Tonus ganz bedeutend, während bei endolymphatischer Einführung keine wesentlichen Unterschiede gegen Präparat I zu konstatieren sind. Hier ergibt sich, wenn man die Valoren der Versuche mit kleinerer und die derjenigen mit grösserer Dosierung jedesmal durcheinander dividiert, der Resorptionsquotient Q jedesmal etwas grösser als 18, während er bei Präparat II 56,67 beträgt. Es sei daran erinnert, dass vielfach Strophanthuspräparate bei innerlicher Gabe vom Menschen unvollkommen resorbiert werden und deshalb die übliche Dosierung unverhältnismässig stark erscheint, wenn man sie mit den hohen Wirkungswerten bei endolymphatischer Einführung

Tabelle II. Strophanthus D. & K. I.

	1. Intralymphatisch		2. Intestinal	
	a	b	a	b
Verdünnung . . .	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
p in g	31	37	43	41
d in ccm	0,1	0,05	2,0	1,0
Injektionszeit. . .	12^{30}	12^{35}	12^{13}	12^{50}
Peristaltik. . . .	12^{32}	12^{40}	12^{16}	12^{53}
Systol. Stillstand .	$12^{35,5}$	12^{42}	—	—
Tonus maxim. . .	—	—	12^{20}	12^{57}
t in Minuten . . .	5,5	7	7	7
$v = \frac{p}{d \times t}$	56,36	105,7	3,07	5,86

beim Kaltblüter oder Anwendung am isolierten Froschherzen, ja selbst mit der prompten, starken, Vorsicht erheischenden Wirkung bei therapeutischer intravenöser Injektion vergleicht!

Tabelle III. Strophanthus D. & K. II.

	1. Intralymphatisch		2. Intestinal
	a	b	
Verdünnung	1 : 1	1 : 6	1 : 1
p in g	29	31	41
d in ccm	$^1/_{10}$	$^1/_{60}$	$^1/_2$
Injektionszeit	3^{08}	12^{16}	3^{28}
Peristaltik	$3^{10,5}$	12^{26}	3^{32}
Systol. Stillstand	$3^{12,5}$	—	—
Tonus maxim.	—	12^{36}	4^{18}
t in Minuten	4,5	20	50
$v = \frac{p}{d \times t}$	64,4	93	1,64

Ein Raffinierungsprodukt von Convallaria maialis, das zur Herstellung des als „Cardiotonin“ von Dr. Degen & Kuth in den Handel gebrachten Herztonikums dient und von mir fortlaufend eingestellt und kontrolliert wird, hat nach langjährigen Erfahrungen den Valor zwischen 20 und 30, je nach Dosierung und Verdünnung. Bei Einführung eines Kubikzentimeters in den Froschmagen wurde nach 44 Minuten typischer systolischer Kammerstillstand erhalten. Bei endolymphatischer Einführung war t auch bei kleinster, noch zum systolischen Stillstand oder maximalem Tonus führender Dosierung kürzer. Wir nehmen zur Vergleichung einen Versuch, wo t gleich 15 ist. Das Verhältnis der Valoren Q ergibt sich (Tab. IV) zu 22.

Tabelle IV. Convallaria D. & K.

	1. Intralymphatisch	2. Intestinal
Verdünnung	1 : 1	1 : 1
p in g	39	52
d in ccm	0,1	1
Injektionszeit	12^{53}	12^{08}
Peristaltik	1^{05}	12^{14}
Systol. Stillstand	1^{08}	12^{52}
Tonus maxim.	—	—
t in Minuten	15	44
$v = \frac{p}{d \times t}$	26	1,18

Von Digitalispräparaten wurde eine ganze Reihe untersucht. Folia digitalis titrata der Apotheke des Krankenhauses im Friedrichshain wurden in Gestalt des frisch bereiteten 10 proz. Infuses (nach Focke's Vorgang) angewendet (Tab. V). Zur Einführung in den Magen wurde dasselbe noch auf ein Viertel eingedampft, und es konnten trotz ziemlicher Dickflüssigkeit davon 1,5 ccm gleich 6 ccm des uneingedampften Infuses in den



Tabelle V. Infus. fol. Digit. 10 : 100.

	1. Intralymphatisch		2. Intestinal
	a	b	
Verdünnung	1 : 1	1 : 1	4 : 1
p in g	35	31	32
d in ccm	1	$^1/_3$	1,5 = 6
Injektionszeit	3^{07}	3^{28}	4^{45}
Peristaltik	3^{11}	3^{41}	5^{00}
Systol. Stillstand	$3^{17,5}$	—	5^{25}
Tonus maxim.	—	3^{51}	—
t in Minuten	10,5	23	40
$v = \frac{p}{d \times t}$	3,3	4,04	0,133

Magen des Frosches eingeführt werden. Damit wurde nach 40 Minuten typischer systolischer Stillstand erhalten. Der daraus berechnete Valor 0,133 (für das uneingedampfte Präparat), verglichen mit demjenigen bei endolymphatischer Einführung von $^1/_3$ ccm, wobei t gleich 23 und V gleich 4,04 war, ergibt den Resorptionsfaktor Q gleich 30. Etwas grösser erwies er sich, also die Resorption vom Magen aus etwas ungünstiger beim Digitalysatum Bürger. Hier vergingen nach Einführung von 5 ccm des Präparats, auf die Hälfte eingedampft, in den Magen eines allerdings sehr grossen Frosches 90 Minuten bis zum Eintritt des maximalen Tonus (Tab. VI). Die längste Dauer bei endolymphatischer Injektion bis zum

Tabelle VI. Digitalysatum Buerger.

	1. Intralymphatisch				2. Intestinal
	a	b	c	d	
Verdünnung	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	5 : 1
p in g	40	38	35	35	72
d in ccm	1,0	1,0	1.0	$^1/_3$	1,0 = 5
Injektionszeit	11^{26}	9^{07}	12^{52}	1^{05}	5^{03}
Peristaltik	11^{28}	9^{14}	—	1^{15}	5^{20}
Systol. Stillstand	11^{36}	9^{16}	—	—	—
Tonus maxim.	—	—	12^{58}	1^{20}	6^{33}
t in Minuten	10	9	6	15	90
$v = \frac{p}{d \times t}$	4	4,2	5,83	7	0,16

Eintritt systolischen Kammerstillstandes war 15 Minuten; der dabei erhaltene Valor 7, dividiert durch denjenigen bei intestinaler Einführung 0,16 ergibt Q gleich 43,75, welche Zahl wahrscheinlich infolge der nicht genügend vergleichbaren Bedingungen etwas zu hoch und durch eine um 30 liegende ersetzt werden müsste. Es sollen im laufenden Jahre ergänzende Versuche gemacht werden. Ebenfalls an stark auseinander liegenden Werten von t leiden die mit Digipuratum Knoll angestellten Versuche der Tab. VII. Indessen wurde der ausserordentlich langsame Eintritt des maximalen Tonus bei intestinaler Einführung hier so regel-

Tabelle VII. Digipuratum.

	1. Intralymphatisch		2. Intestinal	
	a	b	a	b
Verdünnung . . .	1 : 1	1 : 1	2 : 1	2 : 1
p in g	52	45	47	66
d in ccm	1,0	1,0	3 = 6	4 = 8
Injektionszeit . . .	10^{55}	1^{05}	$10^{47,5}$	$1^{21,5}$
Peristaltik	10^{58}	1^{07}	11^{15}	1^{43}
Systol. Stillstand .	11^{05}	1^{11}	—	—
Tonus maxim. . .	—	—	12^{36}	2^{50}
t in Minuten . . .	10	6	108,5	88,5
$v = \frac{p}{d \times t}$	5,2	7,5	0,07	0,09

mässig beobachtet, dass die hohen Resorptionsfaktoren doch daran erinnern, dass Focke den abweichenden Einfluss der Verdünnung beim Infusum fol. Digitalis darauf zurückgeführt hat, dass in ihm Stoffe vorhanden seien, welche die Resorption aus der Lymphbahn bzw. Aufnahme in den Herzmuskel erleichtern, und dass er den „Raffinierungsprodukten", insbesondere dem Digipuratum vorgeworfen hat, dass diese resorptionsbefördernden Stoffe aus ihm entfernt seien. Ob dieselben Stoffe auch die Resorption aus dem Intestinaltrakt befördern und beim Digipuratum fehlen, inwieweit sie etwa mit den „magenreizenden" Stoffen identisch sind, darauf glauben wir erst nach ausgedehnteren Erfahrungen mit der hier mitgeteilten Methode, die Herr Prof. Boruttau zu sammeln hofft, beantworten zu können.

Gewissermaassen das Gegenstück zum Digipuratum lieferten Versuche mit Digalen der gewöhnlichen, zur innerlichen Gabe bestimmten Packung. Schon Focke und M. und P. Niculescu haben beobachtet, dass der endolymphatische Valor desselben nach der kurzfristigen Methode auffällig klein ausfällt. Dasselbe wurde auch jetzt wieder bestätigt. Es wurde deshalb Digalenum pro injectione in Ampullen zum Vergleiche der intestinalen Resorption beschafft. Indessen erwies sich, wie Tab. VIII zeigt, der endolymphatische Valor zwar als etwas höher, aber immer noch

Tabelle VIII. Digalen pro injectione.

	1. Intralymphatisch	2. Intestinal
Verdünnung . . .	1 : 1	4 : 1
p in g	35	30
d in ccm	1	1 = 4
Injektionszeit . . .	11^{37}	11^{50}
Peristaltik	11^{40}	12^{00}
Systol. Stillstand . .	11^{50}	—
Tonus maxim. . . .	—	1^{29}
t in Minuten . . .	13	99
$v = \frac{p}{d \times t}$	2,7	0,075



nicht denjenigen des Infuses und der anderen Raffinierungsprodukte erreichend: die Eindampfung zur Einführung in den Magen lieferte über den Grund alsbald den Aufschluss, insofern schnellstes Syrupöswerden anzeigte, dass auch dieses Fabrikat Glyzerin enthält, welches auch chemisch leicht nachweisbar ist. Es sind geringere Mengen als im Präparat für innerliche Gabe (bei dem der Glyzeringehalt auch sehr wechselt!), trotzdem erscheint uns ihr Vorhandensein nicht ganz unbedenklich. Der Vergleichsversuch, in welchem allerdings t (bis zum systolischen Kammerstillstand) endolymphatisch gleich 13, t intestinal dagegen (bis zum maximalen Tonus) gleich 29 Minuten war, ergibt Q gleich 34,67.

Das letzte Digitalispräparat, das nach der beschriebenen Methode untersucht wurde, war ein von Dr. Degen & Kuth hergestelltes Raffinierungsprodukt, das unter der Bezeichnung „Diginorm“ demnächst in den Handel gelangt[1]). Für ein aus dem Sommer 1916 stammendes, in Tablettenform aufbewahrtes Präparat erwies sich endolymphatisch t gleich 9 (bei Dosis gleich 1 ccm des frischen Präparats), v gleich 4; intestinal t gleich 40, v gleich 0,14, also Q gleich 28,6 (Tab. IX).

Tabelle IX. Diginorm D. & K. 1916.

	1. Intralymphatisch	2. Intestinal
Verdünnung . . .	1 : 1	2,5 : 1
p in g	36	28
d in ccm	1,0	2 = 5
Injektionszeit . . .	$12^{48,5}$	10^{54}
Peristaltik	—	11^{14}
Systol. Stillstand . .	$12^{57,5}$	—
Tonus maxim. . . .	—	11^{34}
t in Minuten . . .	9	40
$v = \frac{p}{d \times t}$	4	0,14

Tabelle X. Diginorm D. & K. 1917.

	1. Intralymphatisch			2. Intestinal
	a	b	c	
Verdünung	1 : 1	1 : 1	1 : 1	5 : 1
p in g	40	27	22	31
d in ccm	1,0	0,5	0,2	1 = 5
Injektionszeit . . .	$12^{24,5}$	$12^{18,5}$	11^{36}	11^{54}
Peristaltik	—	12^{23}	11^{42}	12^{05}
Systol. Stillstand . .	$12^{31,5}$	$12^{27,5}$	11^{49}	12^{16}
Tonus maxim. . . .	—	—	—	—
t in Minuten . . .	7	9	13	22
$v = \frac{p}{d \times t}$	5,71	6	8,46	0,282

1) Siehe die Arbeit von Boruttau und Stadelmann, Deutsche med. Wochenschrift, 1916, über Digitaliswirkung bei Arhythmia perpetua, wo das Präparat als „Normaldigal“ erwähnt ist.



Bei einem aus Digitalisblättern der Ernte 1917 frischbereiteten Präparat konnten die Wirkungszeiten einander stärker angenähert werden: endolymphatisch t bei Dosis 0,2 ccm 13 Minuten; intestinal trat auf Einführung des auf $^1/_5$ eingedunsteten Präparats (1 ccm gleich 5 ccm) systolischer Stillstand nach 22 Minuten ein. Aus den dabei berechneten Valoren: endolymphatisch gleich 8,46 und intestinal gleich 0,282 ergibt sich Q zu 30.

Nach diesen Ergebnissen, die, wie gesagt, noch durch ausgedehntere Erfahrungen ergänzt werden sollen, scheint die beschriebene Methode geeignet zu sein, einen Anhalt für die Güte bzw. Geschwindigkeit und Vollständigkeit der intestinalen Resorption von Herzmitteln in gewissem Maasse zu geben. Der „Resorptionsfaktor" Q, der um so grösser ist, je langsamer und schlechter die intestinale Resorption im Verhältnis zur endolymphatischen ist, liegt im allgemeinen zwischen 20 und 40, nähert sich der oberen Grenze oder überschreitet sie bei resorptionsstörenden Momenten und erreicht die untere Grenze bei leicht resorbierbaren Lösungen isolierter wirksamer Substanzen.



XIX.

Das Solanin und sein Vorkommen in Kartoffeln und Kartoffelschalen, mit besonderer Berücksichtigung der Vergiftungsfrage.

Von

Cand. med. **Johann Hansen.**

I. Historische Uebersicht über das Solanin.

1. Herkunft des Solanins.

Das saponinartige, jedoch alkaloide, Glykosid Solanin ist in der Solanaceen-Gattung Solanum sehr verbreitet. In Deutschland kommen für uns in Betracht: Solanum nigrum (Nachtschatten), Sol. Dulcamara (Bittersüss), Sol. Lycopersicum (Tomate). Von besonderer Bedeutung ist das Vorkommen des Solanins in einer vierten Art, nämlich in Sol. tuberosum (Kartoffel), in deren sämtlichen Teilen man dieses glykosidische Alkaloid nachweisen kann. Ausserdem findet sich Solanin in mehreren exotischen Solanumarten, die zum grossen Teil in Brasilien und Chile heimisch sind. Wie R. Kobert[1]) für die Saponine gezeigt hat, dürfte auch das Solanin wohl im allgemeinen in den Blättern bzw. jungen Trieben gebildet und in den anderen Organen nur abgelagert werden. Für die Kartoffel nimmt v. Morgenstern[2]) an, dass das Solanin sich aus den stickstoffhaltigen Bestandteilen in der Knolle und erst später im Kraute bildet. Nach demselben Verfasser ist die physiologische Bedeutung des Solanins, die Pflanzen, besonders die wachsenden Teile, zu schützen, dann aber auch die sofortige Diosmose des bei der Assimilation gebildeten Zuckers zu verhindern. Zu ähnlichem Ergebnis kommen Wotsal[3]) und Wothschall[4]), die auf mikrochemischem Wege das Solanin in verschiedenen Solanaceen nachgewiesen haben. Danach ist das Solanin in den Knollen besonders in der Umgebung der Augen vorhanden, vollkommen ausgebildete Pflanzenteile enthalten es nur in der Umgebung der Knospen und den Ansatzstellen der Wurzel, noch wachsende Organe sind am reichsten daran im jüngeren Gewebe, auch in den

1) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. II. Teil: Saponinsubstanzen. S. 744.

2) F. v. Morgenstern, Ueber den Solaningehalt der Speise- und Futterkartoffeln und über den Einfluss der Bodenkultur auf die Bildung von Solanin in der Kartoffelpflanze. Diss. Rostock. 1906.

3) Wotsal, Pharm. Journ. and Trans. 1890. p. 50. Ref. Pharm. Jahresber. 1890. S. 461.

4) Wothschall, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. 1888. Bd. 5. S. 19. Ref. Pharm. Jahresber. 1888. S. 362.



Blüten ist Solanin nachzuweisen, ebenso in den äusseren Zellschichten der Früchte, wo eine Abnahme daran erst mit eintretender Reife beginnt. A. Heiduschka und Sieger[1]) geben in ihrer soeben erschienenen Arbeit eine sehr ausführliche Tabelle über solaninhaltige Pflanzen, die ich im folgenden nach Durchsicht und geringen Aenderungen bringe.

2. Chemisches Verhalten des Solanins.

Das von dem Apotheker Desfosses[2]) aus Besançon im Jahre 1820 aus dem filtrierten Saft der Beeren von Sol. nigrum durch Fällen mit freiem Alkali zuerst abgeschiedene Solanin ist der Gegenstand vieler chemischer Untersuchungen geworden. Das Solanin kristallisiert in weissen, bitter schmeckenden Nadeln, es reagiert schwach alkalisch, löst sich in Wasser, kaltem Alkohol, Aether und Benzol fast gar nicht, reichlicher in heissem Alkohol. Sein Schmelzpunkt wird von den einzelnen Autoren verschieden zwischen 235°—265° angegeben. Dagegen ist nach der neuesten chemischen Arbeit von Heiduschka und Sieger ein typischer Schmelzpunkt infolge der leichten Zersetzlichkeit und des grossen Sublimationsvermögens nicht festzustellen. Das Solanin bildet mit Säuren amorphe Salze, die sich gut in Wasser lösen. Firbas[3]) stellte aus Kartoffelsprossen neben dem kristallinischen Solanin ein diesem sehr ähnliches amorphes glykosidisches Alkaloid dar, das er Solanein nannte. Nach den Angaben Hilger's[4]) lässt sich dieser aber in Solanin überführen und stellt somit nur eine amorphe Modifikation desselben dar.

Durch verdünnte Mineralsäuren wird das Solanin und das Solanein gespalten in Solanidin und mehrere Zuckerkomponenten. Das Solanidin ist leicht löslich in Alkohol und Aether, fast unlöslich in Wasser, es reagiert ebenfalls schwach alkalisch, es kristallisiert aus Alkohol in farblosen, seidenglänzenden Nadeln, welche bei 208° schmelzen sollen. Mit Säuren soll das Solanidin teilweise gut kristallisierbare Salze bilden, die scheinbar aber auch in Wasser unlöslich sind. Ueber die bei der Spaltung auftretenden Zuckerarten bestehen ebenfalls mehrere Ansichten[5]). Nach der neuesten Untersuchung von Sieger entstehen beim Zerkochen mit verdünnten Mineralsäuren aus einem Mol. Solanin neben einem Mol. Solanidin je ein Molekül Glukose, Galaktose und Rhamnose.

1) A. Heiduschka u. Sieger, Beiträge zur Kenntnis des Solanins. Arch. d. Pharm. Bd. 225. 1917. H. 1. Vgl. auch H. Sieger, Diss. München. 1916.

2) Desfosses, Journ. d. Pharm. 1821. p. 414. Ref. bei Leydorf Diss. Marburg. 1863.

3) Firbas, Monatshefte für Chemie. 1889. S. 541. Ref. Pharm. Jahresber. 1889. S. 419.

4) Hilger u. Merkens, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 1903. S. 36. Ref. Pharm. Jahresber. 1903. S. 358.

5) Schulz, Chem. Ztg. 1900. Nr. 40. Ref. Pharm. Jahresber. 1900. S. 356. — Hilger u. Merkens a. a. O. — Zeisel u. Wittmann, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 1903. S. 3355. — Votocek u. Vondracek, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 1903. S. 4372. Ref. Pharm. Jahresber. 1904. S. 416. — J. Wittmann, Monatsh. f. Chem. 1905. S. 445. — A. Lieben, Oesterr. Chem. Ztg. 1905. Nr. 3. Ref. Pharm. Jahresber. 1905. S. 391.



Solanin enthaltende Drogen.

Droge	Autor	Literatur	Prozentgehalt
Scopolia carniolica	Rentelen.	Just's Jahresber. 1881. I. 102.	—
Scopolia japonica	Martin.	Arch. d. Pharm. 213. 1878. 336.	—
Scopolia orientalis	Rentelen.	Just's Jahresber. 1881. I. 102.	—
Solan. aculeatiss. Jacq.	Peckolt.	Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 19. 188—189.	Frische Beeren, unreif 0,517, reif 0,157.
Solan. asper. Vahl var. β angustif. Sendt	Peckolt.	do. 19. 184.	Frische Beeren 0,365.
Solan. auriculat. Ait.	Peckolt. Gresshoff.	do. 19. 184—185. do. 1899. S. 214.	Beeren, frisch 0,812, trocken 2,471, Blätter, „ 0,558, „ 1,69, Früchte 6,1, Rinde 2,8, junge Blätter 1,3, ältere Blätter 1,7.
Solan. Caavurana Velloz	Peckolt.	do. 19. 181—182.	Blätter, frisch 0,3, Beeren, frisch 0,107.
Solan. Carolinense L.	Krauss.	Amer. Journ. of Pharm. 1891. p. 65.	Rinde 0,286 Solanin, 0,1 Solanidin, Blätter geringe Mengen Solanin u. Solanidin.
Solan. cernuum Velloz	Peckolt.	Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 19. 186—187.	Wurzel 0,0267, Blätter 0,147.
Solan. crispum	Ramdohr, Neger. Heiduschka u. Sieger.	Pharm. Zentralhalle. 39. 521. Arch. d. Pharm. 255. I. 42.	ca. 0,03. „ 0,04.
Solan. Dulcamara	Desfosses, Pfaff. F. Davis. B. R. Anderson.	Berzel, Jahresber. 1821. 111. Pharm. Journ. 15. 160—161. Chem. News. 104. 2—3.	— Reife Beeren 0,3—0,7. Frische „ 1,15.
Solan. gayan.	Ramdohr, Neger.	Pharm. Zentralhalle. 39. 521.	ca. 0,03.
Solan. grandifl. Ruiz u. Pavon var. β pulverulent. Sendt	Peckolt.	Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 19. 202—203.	Früchte, unreif 0,31, reif 0.
Solan. jasminoides	Rentelen.	Just's Jahresber. 1881. I. 102.	—
Solan. insan. Alessander	Rentelen.	do. 1889. I. 41.	—
Solan. Iaciri Mart	Peckolt.	Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 19. 205.	Blüten 0,812, Blätter 1,69, Beeren 2,471.
Solan. Lycopersic.	Peckolt. Kennedy,	do. 19. 205. Berzel, Jahresber. 1873. 818.	Unreife Frucht ohne Kern 0,31. —
Solan. nigrum	Desfosses.	do. 1821. 104.	—
Solan. paniculat.	Peckolt.	Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 19. 199.	Wurzel, frisch 0,003, Blätter 0,0045.
Solan. Peckolt, Damm und Loesen.	Peckolt.	do. 19. 190—191.	Früchte, frisch, unreif 0,04, reif 0,019, Blätter 0,252.
Solan. sodomaeum.	Missaghi. G. Oddo u. A. Colombano.	Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 9. 83. Gaz. chim. ital. 35. I. 27—45.	— Ganze Pflanze 0,26, Beeren 0,26—1,0.
Solan. tomatillo.	Ramdohr, Neger.	Pharm. Zentralhalle. 39. 521.	ca. 0,03.
Solan. tuberos.	Wintgen. Schmiedeberg u. Meyer. v. Morgenstern. Am. Colombano.	Arch. d. Pharm. 244. 360—372. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36. 361. Landw. Vers.-Stat. 65. 301—338. Gaz. chim. ital. 36. I. 310.	Knollen 0,00172—0,0106. Keime 0,5, Schalen 0,071. Knollen 0,0058—0,0125. Samen 0,25, Blüten 0,6—0,7, grüne Beeren 1,0.
Solan. verbascifol.	Payen, Chevalier.	Berzel, Jahresber. 6. 259.	—



Bei länger andauernder Einwirkung von kalter konzentrierter Salzsäure auf Solanin bildet sich ein amorpher hellgelber, fast geschmackloser, wenig alkalisch reagierender Körper, der den Namen Solanicin führt. Ebenso bildet sich bei Einwirkung Wasser entziehender Mittel auf das Solanidin nach Sieger infolge leicht abspaltbarer Hydroxylgruppen Solanicin.

Wie für die Saponine gelang es Windaus[1]) ein Solanincholesterid darzustellen, das im Gegensatz zu den Cholesteriden der Saponine schlecht kristallisiert. Ebenso konnten Heiduschka und Sieger durch die Bildung von Solaninphytosterid weiterhin den saponinartigen Charakter des Solanins auch in chemischer Hinsicht bestätigen. Der Formelausdruck für Solanin ist von den einzelnen Untersuchern sehr verschieden angegeben worden. Nach den ersten Untersuchungen ist die Formel für Solanin von Blanchet mit $C_{84}H_{68}NO_{28}$, von Moitessier mit $C_{42}H_{35}NO_{14}$ angegeben worden. Dagegen betrachteten Delffs wie Gmelin das Solanin als stickstofffreies Glykosid und fanden die Zusammensetzung: Delffs $C_{40}H_{32}O_{14}$ bzw. Gmelin[2]) $C_{88}H_{72}O_{30}$. Zwenger und Kind[3]) stellten die Formel $C_{43}H_{70}NO_{16}$ auf, dagegen kam Kletzinsky[4]) zu der völlig abweichenden Formel von $C_{21}H_{35}NO_7$. Hilger und Martin[5]) nahmen den Formelausdruck $C_{42}H_{73}NO_{15}$ an. P. Cazeneuve und P. Breteau[6]) gaben für Solanin die Formel $C_{28}H_{47}NO_{10} \cdot 2\,H_2O$.

Dagegen fand F. Davis[7]) für Solanin $C_{42}H_{75}NO_{12}$. Aehnliche Widersprüche finden sich bei diesen Autoren über Zusammensetzung des Solanidins. Diese Angaben können als veraltet gelten, nachdem die von Firbas aufgestellten Formelausdrücke — Solanin $C_{52}H_{93}NO_{18}$, Solanidin $C_{40}H_{61}NO_2$ — von J. Wittmann bestätigt wurden. Zu fast dem gleichen Resultat kommen Heiduschka und Sieger[8]), indem sie aus ihrer Elementaranalyse für Solanin $C_{52}H_{91}NO_{18}$ berechnen, während sie abweichend von Firbas und Wittmann für Solanidin $C_{34}H_{57}NO_2$ annehmen.

In der Literatur finden sich folgende Spezialreaktionen für Solanin und Solanidin angegeben.

Konzentrierte Schwefelsäure[9]) löst das Solanin rötlichgelb oder orange, die Färbung geht bei längerem Stehen oder Erwärmen in braunrot über.

---

1) Windaus, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 42. S. 238—246.

2) Blanchet, Moitessier, Delffs u. Gmelin, zit. nach Gmelin-Kraut: Handbuch der organischen Chemie. Bd. IV. T. 3. S. 2074.

3) Zwenger u. Kind, Liebig's Annalen. Bd. 109. S. 244. Ref. Pharm. Jahresber. 1861. S. 155.

4) Kletzinsky, Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. 1866. S. 86. Ref. Pharm. Jahresber. 1866. S. 271.

5) Hilger u. Martin, Liebig's Annalen. Bd. 195. S. 317. Ref. Pharm. Jahresber. 1879. S. 196.

6) P. Cazeneuve u. P. Breteau, Compt. rendus. Vol. 128. p. 187. Ref. Pharm. Jahresber. 1899. S. 423.

7) F. Davis, Chem. and Druggs. 1902. Vol. 61. p. 313. Ref. Pharm. Jahresber. 1902. S. 118.

8) Firbas, Wittmann, Heiduschka u. Sieger a. a. O.

9) Angegeben von Wackenroder, zit. nach Gmelin-Kraut.



Bei der gleichen Behandlung mit Selenschwefelsäure[1]) wird das Gemisch schön himbeerrot; der Selenschwefelsäure analoge Reaktionen gibt die Tellurschwefelsäure.

Verdampft man einige Tropfen der Solaninlösung in einem Uhrglas mit ein bis zwei Tropfen sehr verdünnter Platinchloridlösung[2]) auf dem Wasserbad bei 65—70° fast bis zur Trockne, so erscheint zunächst eine Rot-, dann Purpur- bis Violettfärbung, die beim Erkalten langsam verschwindet, beim Erhitzen wiederkehrt.

Aethylschwefelsäure[3]) — ein Gemisch ven 9 Vol. abs. Alkohol und 6 Vol. konz. Schwefelsäure — färbt das Solanin rot, und beim Ueberschichten von Schwefelsäure entsteht ebenfalls eine rote Zone.

Ausserdem gibt das Solanin Farbreaktionen mit den gebräuchlichen Alkaloidreagentien, so mit Mandelin's Reagens, Fröhde's Reagens, Mecke's Reagens, Erdmann's Reagens und dem Reagens nach Marquis und Kobert.

Zur Darstellung des Solanins benutzt man einerseits seine Löslichkeit in Alkohol, andererseits die Eigenschaft, dass es mit Säuren wasserlösliche Salze bildet, aus denen man durch freies Kali unter gelindem Erwärmen das unlösliche Solanin wieder ausfällen kann. Auf diesen Grundlagen beruhen die einzelnen von Otto, Firbas, Meyer, Wintgen und v. Morgenstern angegebenen quantitativen Bestimmungen des Solanins. Aus alkoholischer Lösung kann das Solanin durch Amyl- sowie Isobutylalkohol ausgeschüttelt werden. Eine Trennung von Solanin und Solanidin ist leicht zu erreichen, da nur Solanidin in Aether löslich ist.

Es ist noch nicht völlig sichergestellt, ob das in den einzelnen Solanumarten enthaltene Solanin völlig identisch ist. So behaupten Oddo und Colombano[4]) entgegen der bisherigen Annahme, dass das Solanin je nach seiner Herkunft verschiedene Produkte darstellt, oder dass vielleicht auch die Solanumarten je nach dem Vegetationszustand Stoffe von dem Solanin analogen Verhalten aber von verschiedener Zusammensetzung enthalten; so soll ein von diesen Verfassern aus Sol. sodomaeum dargestelltes Solanin Abweichungen in der Zusammensetzung, Schmelzpunkt sowie in den Reaktionen zeigen. Demgegenüber konnten Heiduschka und Sieger zeigen, dass ein von ihnen aus der chilenischen Droge Palo-Natri isoliertes Solanin dem aus Kartoffelkeimen identisch ist.

Das im Handel befindliche Solanin stammt wohl immer aus Kartoffelkeimen.

---

1) Angegeben von Brandt, Diss. Rostock 1874. Später ist die Tellurschwefelsäure nochmals angegeben von Bauer, Zeitschr. f. angewandte Chemie. 1889. S. 99. Ref. Pharm. Jahresber. 1899. S. 164.

2) Angegeben von Missaghi, Gaz. chim. ital. Vol. 5. p. 417. Ref. Chem. Zentralbl. 1905. Bd. 1. S. 1251.

3) Baumert, Gerichtl. Chemie. II. Auflage. Bd. 1. S. 392.

4) Oddo u. Colombano, Gaz. chim. ital. Bd. 35. S. 27. Ref. Chem. Zentralbl. 1905. Bd. 1. S. 1251.

3. Wirkung auf den Organismus.

Die Ansichten und Meinungen über das Verhalten des Solanins auf den lebenden Körper gingen bis zu den Arbeiten von Husemann und Balmañya und Perles ziemlich auseinander. Schon Desfosses erklärte das Solanin von Sol. nigrum für emetisch und dem Opium ähnlich wirkend.

Payen und Chevalier[1]) hielten ihr Präparat aus Sol. verbascifolium dem Morphium ähnlich wirkend, ebenso Otto[2]), der auf Grund von Versuchen an Kaninchen die lähmende Wirkung besonders auf die hinteren Extremitäten hervorhebt. Malik[3]) und Spatzier[4]), die bei ausschliesslicher Kartoffelfütterung ein langsames Hinsiechen einer Kuh nach einer einmaligen Gabe von 10 Loth (100 g) — sicherlich durch Erdsalze verunreinigtes — Solanin sahen, waren wie später noch andere Autoren der Ansicht, dass die Rinderpest sowie gewisse Schweinekrankheiten durch solaninhaltiges Futter sowie durch die Kartoffelschlempe der Branntweinbrennereien verursacht würden. Diese Ansicht konnte Fraas[5]) durch zahlreiche Tiervergiftungen mit reinem Solanin widerlegen. Er zeigte die verhältnismässig geringe Giftwirkung nach innerer Darreichung; besonders bei Schweinen fand er eine grosse Toleranz, während für Kaninchen selbst geringe Dosen vom Darmkanal aus tödlich wirkten. Im Gegensatz dazu fand er die grosse Giftigkeit des Solanins bei intravenöser Injektion, wodurch der Tod nach sehr kleinen Dosen ausserordentlich schnell bei sehr erschwerter und beschleunigter Respiration unter Konvulsionen eintrat.

Clarus[6]) zieht aus seinen zahlreichen Versuchen den Schluss, dass das Solanin zu den Narcotica acria gehört, da es lähmend auf das verlängerte Mark, das zehnte Nervenpaar und das Rückenmark, reizend auf die Nieren wirkt. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Lungen, eigentlich der Atemmuskulatur, wie bei Conein und Nikotin, von denen sich jedoch das Solanin sehr wesentlich durch die gesteigerte Empfindlichkeit der Hautnerven und den Mangel der Magendarmreizung unterscheidet.

Leydorf[7]) kommt auf Grund seiner Versuche an Tauben und Kaninchen zu dem Schluss, dass das Solanin eine direkte Einwirkung auf das Gehirn hat; ausserdem bewirkt es nach ihm Magenentzündungen und Erbrechen, wie es überhaupt Schleimhäute bis zur Entzündung reizt. Auch Leydorf bezeichnet das Solanin als Narcoticum acre und gibt ihm eine Mittelstellung zwischen dem brechenerregenden und stark reizenden Emetin und dem betäubenden Morphin.

---

1) Payen u. Chevalier, Journ. chim. med. Vol. I. p. 517. Zit. nach Fraas.

2) Desfosses a. a. O., Otto, Journ. f. prakt. Chemie. 1834. Bd. I. S. 58. Ref. bei Leydorf.

3) Malik, Henke's Zeitschr. f. Staatsarznei. 15. Ergänzungsh. 1831. S. 185. Ref. bei Leydorf.

4) Spatzier, Journ. d. Chem. u. Physik. Bd. 61. S. 311. Ref. bei Leydorf.

5) Fraas, Virchow's Arch. 1854. Bd. 6. S. 225.

6) Clarus, Journ. d. Pharmakodynamik. Reil u. Hoppe. 1857. Bd. I. S. 245.

7) Leydorf, Diss. Marburg. 1863.



Mit Ausnahme von einigen intravenösen Solaninvergiftungen durch Fraas beziehen sich diese ganzen ersten Untersuchungen auf interne Darreichung unseres Giftes. Im Gegensatz hierzu beobachteten Husemann[1]) und Balmañya das Vergiftungsbild von Solanin und Solanidin nach subkutaner Injektion an Fröschen, Tritonen, Tauben und hauptsächlich Kaninchen.

Die Verfasser unterscheiden bei der Solaninvergiftung zwei deutlich getrennte Stadien. Im ersten Stadium Apathie der Versuchstiere, ohne dass wirklicher Schlaf sich einstellt, zentrale absteigende Lähmung, Temperaturherabsetzung, Dyspnoe, Herzlähmung. Unter zunehmender Verlangsamung der Respiration und Abnahme der Tiefe der Inspiration kommt es zu dem auf Kohlensäureanhäufung im Blute beruhenden zweiten Stadium der Konvulsion, die Frösche und Salamander jedoch nicht zeigen. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirationszentrums. Solanidin bewirkt ziemlich dasselhe Vergiftungsbild, jedoch scheint es weniger giftig zu sein. Im Gegensatz zu Solanin soll das Solanidin Temperatursteigerung und Mydriasis hervorrufen. Lokale Applikation von essigsaurem Solanidin wirkt entzündungserregend, bewirkt jedoch keine Mydriasis.

Aus den Tierversuchen Capparoni's[2]) geht ebenfalls hervor, dass die Lähmung des Respirationszentrums die schliessliche Todesursache bildet. Die reflexherabsetzende Wirkung des Solanins wird besonders dadurch erwiesen, dass es gleichzeitig mit Strychnin injiziert den Ausbruch der reflektorischen Strychninkrämpfe verhindert. Dieses interessante Versuchsergebnis konnte etwas später von Fosse[3]) bestätigt werden.

Die umfassendste toxikologische Untersuchung über unsere beiden Gifte stammt von Perles[4]). Nach subkutaner Vergiftung konnte er die Ergebnisse von Husemann und Balmañya bestätigen. Als Hauptsymptom bei tödlicher Subkutanvergiftung beschreibt er progressive allgemeine Lähmung, absinkende Temperatur, Dyspnoe und Herzlähmung, ausserdem lokale Entzündung des Unterhautzellgewebes. Nie konnte von Perles Mydriasis beobachtet werden.

Bei Einwirkung auf niedere Organismen schädigt das Solanin schon in Verdünnungen von 0,1 bis 0,5 pCt. das Protoplasma und bringt dieses zum Absterben; es wirkt hemmend auf die Entwickelung von Bakterien und Schimmelpilzen.

Als erster beschreibt Perles die hämolysierende Wirkung des Solanins auf rote Blutkörperchen; dagegen werden die weissen Blutkörperchen in ihrer Form nicht verändert, doch wird das Zellplasma grobkörniger. Perles weist auf die grosse Analogie der Wirkung des Solanins mit der der von Kobert studierten Quillajasaponine hin.

1) Husemann u. Balmañya, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 4. S. 309.

2) Capparoni, Beckurts u. Hirsch. Handbuch d. Pharm. Bd. 5. Stuttgart 1887. Ref. Pharm. Jahresber. 1887. S. 636.

3) Fosse, Diss. Montpellier. 1887. Zit. nach Metz. Diss. Strassburg. 1891.

4) Perles, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 26. S. 88.

Hauptsächlich beschreibt Perles das Vergiftungsbild nach intravenöser Infusion. Bei Säugetieren trat bei langsamer intravenöser Injektion von 10—20 mg Solanin noch während der Infusion der Tod unter Dyspnoe und tonisch-klonischen Krämpfen von mässiger Heftigkeit ein. Dieser plötzliche Tod beruht auf einer Lähmung des Atemzentrums und schwerer Schädigung der Zirkulationsorgane. Bei äusserst langsamer Infusion stark verdünnter Lösungen gelang es Perles den Tod hinauszuschieben, so dass nach 30—40 mg pro kg Kaninchen der Tod erst nach 3—4 Stunden eintrat. Von seiten des Zentralnervensystems treten nach einem anfänglichen Reizstadium schnell die Symptome einer zunehmenden zentralen Lähmung ein, und zwar leidet die Sensibilität erst nach deutlicher Ausbildung der motorischen Lähmung. Die Temperatur wird konstant erniedrigt. Die Atmung wird während der Vergiftung fortschreitend angestrengter, terminal zeigt sich eine erhebliche Abnahme in der Frequenz. Es tritt eine fortschreitende Verminderung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz ein, ausserdem kommt es zu einer vasomotorischen Lähmung und Herzschwäche. Bei Hunden kommt es zu mehrmaligem Erbrechen, Kaninchen zeigen zuweilen Diarrhöen. Stets finden sich lebhafte Peristaltik und schwere Entzündung der Dünndarmschleimhaut infolge der Reizung durch ausgeschiedenes Solanin. Durch die Hämoglobinämie kommt es zu einer starken Hämoglobinurie. Daneben findet sich im Harn Eiweiss, ziemliche Mengen unverändertes Solanin sowie mikroskopisch meist reichlich granulierte Zylinder. Pathologisch-anatomisch zeigen die Nieren infolge der Solaninausscheidung das Bild einer frischen parenchymatösen Nephritis. Bei der peritonealen Vergiftung kommt es zu ganz den gleichen Symptomen, ausserdem zu einer heftigen Reizung des Bauchfells. Die Hämoglobinauflösung ist bei dieser Art der Giftapplikation nur gering.

Bei enteraler Darreichung von Solanin wirkt es in erster Linie brechenerregend. Um überhaupt vom Magen aus Vergiftungen zu bekommen, sind beträchtliche Dosen nötig. So fand Perles als dosis letalis 300 mg pro kg Kaninchen. Kommt das Solanin zu einer direkten Einwirkung auf den Darm, so bewirkt es eine heftige akute Schleimhautentzündung, und als Folge derselben kommt es zu profusen Diarrhöen. Nach Perles soll der Darm von Fleischfressern empfindlicher gegen das Solanin als der der Pflanzenfresser sein. Dosen, die beim Kaninchen nicht notwendig Diarrhoe, wohl aber den Tod bewirken, tun dies prompt bei Hunden ohne bedeutende Allgemeinerscheinungen. Der Tod bei interner Solaninvergiftung tritt ebenfalls unter zunehmender zentraler Lähmung, kontinuierlichem Absinken der Temperatur, zunehmender Dyspnoe und verstärkter und verlangsamter Herzaktion ein. Infolge der nur geringen Hämoglobinämie kommt es zu keiner Hämoglobinurie. Durch die Nieren findet nur minimale Solaninausscheidung statt, die grösste Menge wird mit dem Kote entleert. Nach Perles wird aus dem Solanin durch den Magensaft kein oder doch nur spurenweise Solanidin abgespalten.

Solanidin, das Perles für den giftigen Atemkomplex des Solanins hält, zeigt die gleichen Wirkungen auf den Organismus wie Solanin.



Seine intensivere Giftwirkung ist jedoch infolge seiner Schwerlöslichkeit in den Flüssigkeiten des Organismus sehr gehindert, so dass die Vergiftungserscheinungen viel langsamer auftreten. Husemann und Balmañya schliessen daher aus ihren Versuchen, dass das Solanin nicht durch Abspaltung von Solanidin seine Giftwirkung entfaltet. Temperatursteigerung und Mydriasis, die von Husemann und Balmañya als konstant beschrieben werden, sah Perles nie auftreten. Den Hauptunterschied zwischen Solanin und Solanidin bilden die fehlenden lokalen Rei-- erscheinungen des Peritoneums und des Unterhautzellgewebes durch Solanidin, die wohl als Folge des sofortigen Ausfällens des Solanidins aufzufassen sind.

Auf Grund ihrer Wirkungsweise reiht Perles unsere beiden Gifte der Kobert'schen Gruppe der Sapotoxine an. In der Tat zeigt die Gruppe der Saponinsubstanzen und das Solanin ein völlig gleiches toxikologisches Bild. Saponin wie Solanin sind Protoplasmagifte, welche die verschiedenen Gewebe des Körpers bei direktem Kontakt noch in starker Verdünnung in ihrer Vitalität schädigen. Der Tod wird bei beiden Gifte bedingt durch Lähmung des Respirationszentrums, verbunden mit schwerer Schädigung des Zirkulationsapparats. Die Saponinsubstanzen wie das Solanin bewirken Hämolyse der roten Blutkörperchen infolge ihrer Affinität zum Cholesterin bzw. Lezithin. Entgegen der ausserordentlichen Giftigkeit bei intravenöser Einverleibung zeigen sich beide Gifte bei innerlicher Darreichung als recht unwirksam infolge der langsamen Resorption durch gesundes Darmepithel. Der Unterschied zwischen der Gruppe der Saponine besteht in ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrem chemischen Verhalten. Während die Saponinsubstanzen stickstoffreie Glykoside darstellen, die meistens neutral, einige schwach sauer reagieren, stellt das Solanin eine schwache Base dar, die Stickstoff enthält.

4. Vergiftungen durch solaninhaltige Pflanzen.

Nach dem toxikologischen Verhalten des Solanins ist es klar, dass durch den Genuss solaninhaltiger Pflanzenteile Vergiftungserscheinungen auftreten können, wofern nur genügende Mengen unseres Giftes aufgenommen werden. Die Ansicht älterer Autoren, dass die Rinderpest wie auch gewisse Schweinekrankheiten chronische Solaninvergiftungen darstellen, konnte, wie ich schon an anderer Stelle erwähnte, durch die Untersuchungen von Fraas widerlegt werden. Dennoch beschreibt noch jetzt die Veterinärmedizin ein Krankheitsbild bei Solaninvergiftung unserer grösseren Haustiere, das hauptsächlich nach Aufnahme keimender Kartoffeln sowie von Kartoffelkraut hervorgerufen werden soll. Fröhner[1]) unterscheidet zwei verschiedene Formen von Solaninvergiftung, eine nervöse und eine gastrische, zu der nicht selten exanthematische Entzündungen der Haut eintreten, die auch als dritte exanthematische Form der Solaninvergiftung bezeichnet wird. Die nervöse Form äussert sich im Wesentlichen in Betäubung und Lähmung, zuweilen ist sie durch die gastrische Form kompliziert. Fröhner bringt aus der tier-

1) Fröhner, Toxikologie f. Tierärzte. II. Aufl. S. 231—236.



ärztlichen Literatur zahlreiche Vergiftungsfälle dieser Form, die am häufigsten nach Verfütterung von Kartoffelkeimen beobachtet wurden. Fast immer handelt es sich um Kühe, je einmal sind beschrieben Vergiftungen von Pferden, Rindern, Ziegen, Schafen und Hühnern durch Aufnahme von Kartoffelbeeren. Die Vergiftungsbilder sind nicht einheitlich, fast regelmässig sind genannt: Schwäche im Kreuz, Taumeln, Schwäche in den Hinterbeinen bis zur Lähmung, zuweilen Unempfindlichkeit der Haut. Häufiger treten dazu nach anfänglicher Verstopfung starke Durchfälle mit fauligem, penetrantem Kotgeruch. Bei einigen Fällen wird Pupillenerweiterung beobachtet. In zwei Fällen wird plötzliches Umfallen und in dem einen Exitus nach wenigen Sekunden berichtet.

Die gastrische Form der Solaninvergiftung, die besonders nach Verfütterung von grünem Kartoffelkraut beobachtet wurde, äussert sich hauptsächlich in Durchfall, Meteorismus, Erbrechen, Speichelfluss und sonstigen Erscheinungen des Magendarmkatarrhs. Lähmungserscheinungen fehlen, doch treten häufiger aphthöse Prozesse auf der Maulschleimhaut, sowie grindartiges Ekzem an den Beinen, in der Umgegend des Afters, am Euter bzw. am Skrotum auf. Diese letzten Symptome können auch als selbständiges Krankheitsbild auftreten. Fröhner bringt für diese beiden letzten Formen nur wenige Fälle aus der Literatur.

Wir sehen also, besonders wenn man noch die verschiedenartigsten Symptome, die in der Literatur genannt werden, hinzunimmt, ein sehr vielgestaltetes Krankheitsbild, für das das Solanin wohl kaum immer verantwortlich gemacht werden kann. Fröhner meint, die verschiedene Wirkung des Solanins durch seinen Saponincharakter erklären zu können. Ich finde, dass dadurch nur die geringe Giftwirkung des Solanins bei interner Darreichung gefolgert werden kann. Dass das von Schütte[1]) in Solanum tuberosum nachgewiesene Betain, sowie ein mydriatisch wirkendes Alkaloid — beide nur in verschwindenden Mengen — zu den Vergiftungen in ein ursächliches Verhältnis gebracht werden können, halte ich nicht für wahrscheinlich.

Wie mir Kobert mitteilt, bestehen Fütterungsversuche an Haustieren mit Betain, die die völlige Unschädlichkeit dieses Körpers beweisen. Möglicherweise ist das mydriatische Alkaloid identisch mit dem Tropein, dessen Vorhandensein in der Kartoffel Lewin[2]) wie Erben[3]) für wahrscheinlich halten.

Die relative Ungiftigkeit des chemisch-reinen Solanins für gesunde Tiere konnte Fröhner selbst durch Fütterungsversuche an Haustieren feststellen. So vertrug eine Kuh innerlich erst 3,50 g Solanin pur., dann 3,75 g Sol. hydrochloricum und zuletzt binnen einer Woche auch noch 3,5 g Solanidin, ohne zu erkranken. Schweine vertragen 2,0 g

1) Schütte, Arch. d. Pharm. 1891. S. 229—492. Ref. Pharm. Jahresber. 1892. S. 200.

2) Lewin, Toxikologie. II. Aufl. 1897. S. 349.

3) Erben, Handbuch der ärztlichen Sachverständigentätigkeit. Bd. 7. Vergiftungen. 2. Hälfte: Die organ. Gifte. S. 461 fg.



ohne Schaden, Pferde noch viel grössere Dosen, ein Schaf erhielt mit der Nahrung 1,0 g Solanidin pur., dann 1,0 Sol. hydrochloricum und zuletzt 1,0 Solanidin, ohne krank zu werden. Ein Hund von 0,5 kg vertrug 0,5 g Sol. hydrochloricum subkutan ohne jede Spur von Vergiftungserscheinungen. 2 Kaninchen bekamen nach Dosen von 0,25 g subkutan nur lokale Abszesse.

Die von Fröhner mitgeteilten Literaturangaben sind bereits von ihm stark gesichtet, da mehrere als Solaninvergiftungen beschriebene Erkrankungen offenbar durch Ueberfütterung mit Kartoffeln oder Kartoffelkraut, durch verdorbene Kartoffelschlempe oder pilzbefallenes Kartoffelkraut verursacht wurden. Vom gleichen Gesichtspunkte aus ist wohl auch die von Kassner[3]) mitgeteilte Vergiftung von Kühen durch eine solanidin- und amylhaltige Kartoffelschlempe zu bewerten.

Ueberhaupt scheint mir eine nochmalige, gründliche Sichtung der in der tierärztlichen Literatur mitgeteilten Solaninvergiftungsfälle durch Kartoffeln bzw. Kartoffelkraut angezeigt. Wenn mir auch die tierärztliche Literatur nicht in dem Masse wie Veterinären zur Verfügung steht, so habe ich doch in der von mir durchgesehenen Literatur in der neueren Zeit nur einen Fall von Solaninvergiftung bei einer Kuh finden können, den Schlegel[1]) in seinem Bericht ausserdem noch als bemerkenswert hervorhebt. Noch aus einem andern Grunde möchte ich der Frage einer Solaninvergiftung unserer Haustiere infolge Fütterung von Kartoffeln bzw. Kartoffelkraut skeptisch gegenübertreten. Wohl noch zu keiner Zeit sind wie gerade jetzt im Kriege infolge Futterknappheit in einem derartigen Umfange sowie in derartigen Mengen Kartoffelschalen zur Fütterung sämtlicher pflanzenfressender Haustiere verwandt worden. Wie wir später sehen werden, haben gerade Kartoffelschalen einen sehr bedeutendem Solaningehalt, dennoch ist mir kein einziger Fall von Erkrankung durch dieses Futtermittel bekannt geworden.

Dass natürlich dennoch Vergiftungen durch stark solaninhaltige Pflanzen vorkommen können, will ich durchaus nicht bezweifeln. So sah Dietrich[2]) drei Ziegen nach Genuss von Nachtschatten unter Erscheinungen von Tympanitis und Verdrehen des Kopfes erkranken, eine starb nach 8 Stunden. Ziegenbein[3]) berichtet, dass 18 Enten nach Aufnahme von Nachtschatten unter Taumeln und Lähmungserscheinungen starben.

Dass durch ausländische Solanumarten mit ihrem zum Teil recht bedeutendem Gehalt an Solanin Viehvergiftungen zustande kommen können, ist durchaus verständlich. So teilt Krauss[4]) mit, dass der Genuss von Solanum Carolinense unter dem Vieh der Farmen grosse Verwüstungen anrichtet. Loyd[5]), der ebenfalls Sol. Carolinense unter-

1) Schlegel, Mittl. d. Ver. badischer Tierärzte. 1910. Nr. 4. S. 49. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 49. S. 130.

2) Dietrich, Preuss. Mittl. 1876. Zit. nach Fröhner.

3) Ziegenbein, Berl. Arch. 1899. Zit. nach Fröhner.

4) G. A. Krauss, Amer. Journ. of Pharm. 1890. Vol. 62. Nr. 12. p. 605. Ref. Pharm. Jahresber. 1890. S. 173.

5) I. N. Loyd, Amer. Journ. of Pharm. 1894. p. 161. Ref. Pharm. Jahresber. 1894. S. 203.





suchte, nennt zwar sein aus dem Aetherextrakt rein gewonnenes Alkaloid Solnin und hält es für nicht identisch mit Solanin, dagegen wird nach meiner Ansicht dieses angeblich neue Alkaloid von Loyd höchst wahrscheinlich identisch mit Solanidin gewesen sein. Nach dem Genuss der gut birnengrossen Früchte von Sol. grandiflorum var. pulverulentum gehen nach Freire[1]) Schafe ein, woraus sich auch der einheimische Name „Wolfsfrucht" erklärt. Peckolt[2]), der Untersucher von zahlreichen brasilianischen Drogen auf ihren Solaningehalt fand in Sol. aculeatissimum Jaqu. sehr reichlich Solanin, mehr als in den sonst bekannten Pflanzen. Nach seiner Angabe sollen Vergiftungen bei Tieren durch diese Pflanze häufiger vorkommen. Diese äussern sich durch Lähmung der hinteren Extremitäten sowie trommelartige Auftreibung des Leibes.

Auch bei Menschen sind zum Teil sogar tödliche Vergiftungen durch solaninhaltige Pflanzenteile in der Literatur bekannt geworden. Diese Vergiftungen kommen meistens durch den Genuss von Beeren von Sol. Dulcamara, Sol. nigrum und Sol. tuberosum, die für essbare Früchte gehalten werden, zustande. Husemann[3]) führt mehrere Vergiftungen dieser Art an, doch hält er selbst eine Verwechslung mit Belladonna nicht für ausgeschlossen. Doch scheinen auch einzelne unzweifelhafte Fälle dieser Art vorzuliegen. So berichtet Morris[4]) eine Vergiftung eines 14 jährigen Mädchens durch Beeren von Kartoffeln. Unter den Symptomen von Unwohlsein, Jaktation, Kollaps und kaltem Schweiss, sehr schnellem, schwachem Puls, Dyspnoe, Schaum vor dem Munde, Aphasie, Durst, leichter Mydriasis, Angst und Unruhe trat der Tod durch Lungenödem ein.

Ein Anonymus[5]) teilt eine Vergiftung durch die roten Beeren von Sol. Dulcamara mit, wo nach Erscheinungen von Gastroenteritis und Konvulsionen der Tod im Koma nach 24 Stunden eintrat. Ebenso berichtet Bourdin[6]) einen gleichen Fall durch Genuss 10 solcher Beeren. Eine tödliche Vergiftung durch Nachtschattenbeeren sah Türck[7]), der dabei Durchfall, kein Erbrechen, Fieber, Krämpfe, erhöhte Reflexe, leichte Mydriasis, gerötete schweissbedeckte Haut, Apathie, Puls- und Atembeschleunigung bei röchelnder Atmung beobachtete. Der Tod erfolgte im Koma. Nach Genuss nicht völlig gereifter Tomaten sah Paradis[8]) zwei Vergiftungsfälle. Zwei Stunden nach dem Genuss traten die Vergiftungserscheinungen auf, die sich in heftigen Kolikschmerzen und Durchfällen sowie hochgradiger Mydriasis äusserten. Nach Einnehmen von Ipecacuanha und Anregungsmitteln gingen die Erscheinungen sehr

1) D. Freire, Comptes rendus. T. 105. p. 1075. Ref. Pharm. Jahresber. 1888. S. 122.

2) G. Peckolt, Ztschr. f. d. allg. österr. Apoth. Verein. 1892. S. 390. Ref. Pharm. Jahresber. 1894. S. 203.

3) Husemann, Handbuch der Toxikologie. 1862. I. Hälfte. S. 492 fg.

4) Morris, Brit. med. Journ. 1859. II. p. 719. Zit. nach Erben.

5) Anonymus, Lancet I. 715. 1856. Zit. nach Erben.

6) Bourdin, zit. nach Husemann suppl. S. 55.

7) Türck, Allg. med. Zentralztg. 1901. S. 1039.

8) Paradis, Lyon médical. 1904. p. 354. Ref. Pharm. Jahresber. 1905. S. 120.



bald wieder zurück. Schulz[1]) gibt ausführlich einen von Magné[2]) mitgeteilten Vergiftungsfall durch Genuss der Blätter von Sol. nigrum wieder. Er beschreibt als Symptome aufgetriebenen, gespannten Leib, frequenten, kaum fühlbaren Puls, stürmische Atmung, bleiches Gesicht, stark dilatierte Pupillen; dabei bestanden unruhige Bewegungen der Glieder, Flockenlesen und Bewusstlosigkeit. Von den zwei Fällen verlief einer letal. Auf die Vergiftungen von Menschen durch Kartoffeln werde ich in einem gesonderten Kapitel eingehen. Nach Husemann sind ebenfalls eine ganze Reihe von medizinischen Solaninvergiftungen durch die damals offizinellen Präparate von Dulcamara von einer ganzen Anzahl Autoren verbürgt. Demgegenüber betont Husemann, dass Extrakt wie Dekokt des Stipites Dulcamara von vielen in weit grösseren Dosen ohne Vergiftungserscheiungen angewandt wurden. Dass die frischen Stengel des Bittersüss kaum giftig sein können, geht aus einer Mitteilung von Schulz in der Realenzyklopädie hervor, wonach er, wie die ganze Jugend in der Rheingegend, dieses als falsches Süssholz in grösseren Mengen kauten. Dennoch findet sich aus neuerer Zeit ein Bericht von Stein[3]) über eine Vergiftung nach 2 g Stipites Dulcamara im Dekokt. Die Symptome waren Unwohlsein, Angst, Mattigkeit, Konstriktionsgefühl, so dass das Sprechen unmöglich, das Atmen sehr erschwert und stark beschleunigt war, dazu Muskelzuckungen und starre Augen. Grade für diesen letzten Fall ist für die Vergiftungserscheinungen kaum das Solanin verantwortlich zu machen. Wenn auch sicher Schwankungen des Solaningehalts der Bittersüssstengel auftreten, so dass die frischen Stengel nach Schroff[4]) solaninreicher sind, so kann dennoch nicht erklärt werden, dass nach Stein bereits nach 2 g schwere Vergiftungserscheinungen auftraten, während Schroff 14—30 g im Dekokt zu therapeutischen Zwecken empfiehlt. Ebenso drängt sich bei dem von Magné berichteten letalen Vergiftungsfall durch Nachtschattenblätter der Verdacht auf, dass es sich nicht um eine Atropinvergiftung gehandelt hat. Dass dagegen durch den Genuss von Beeren des Bittersüss, des Nachtschattens sowie der Kartoffeln Solaninvergiftungen bedingt sein können, halte ich bei dem relativ hohen Solaningehalt der Beeren durchaus für möglich, vorausgesetzt, dass eine genügende Menge dieser Beeren genossen wurde. Gerade durch das für Solaninintoxikationen fast konstante heftige Erbrechen wird wohl immer die Hauptmenge des Giftes wieder entfernt, so dass es nicht erst zu schweren Vergiftungserscheinungen kommt. Auch durch ausländische Solanumarten sind Vergiftungen beschrieben. Nach Montané[5]) erkrankte ein Kind nach Genuss von drei bis vier Früchten von Solanum pseudocapsicum unter den Erscheinungen von Uebelkeit, Leibschmerzen, Somnolenz und Mydriasis, ein anderes bekam

1) Schulz, Eulenburg's Realenzyklopädie. 3. Aufl. 1899. Bd. 22. S. 506 bis 512.

2) Magné, Gaz. hôp. 1859. Zit. nach Schulz.

3) Stein, Prager med. Wochenschr. 1892. Bd. 17. S. 126. Zil. nach Erben.

4) Schroff, Lehrbuch der Pharm. 4. Aufl. 1873. S. 623.

5) Montané, Journ. d. chim. méd. 1862. Zit. Husemann suppl.

nach einigen Stunden Krämpfe. Manners[1]) beobachtete in Jamaika die Vergiftung einer ganzen Familie nach einer Mahlzeit von Susumberbeeren, den Früchten von Sol. verbascifolium. Der Familienvater, der $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Essen unter den Erscheinungen von Uebelkeit, kühler Haut, Krämpfen und Delirien, jedoch ohne Erbrechen, erkrankte, starb nach wenigen Stunden. Die übrigen Patienten erholten sich nach Anwendung von Brechmitteln und anregenden Mitteln von den schweren Erscheinungen der Erkrankung. Im Mageninhalt des Verstorbenen wurde Solanin nachgewiesen.

5. Versuche mit Solanin an Menschen und seine therapeutische Bedeutung.

Vergiftungen an Menchen mit reinem Solanin sind bis jetzt noch nicht beobachtet worden, natürlich mit Ausnahme der Fälle, wo es sich um Selbstversuche zu wissenschaftlichen Zwecken oder um therapeutische Solaningaben handelt. Den ersten Selbstversuch machte Clarus, indem er $6\frac{1}{2}$ Gran essigsaures Solanin (etwa 0,3 reines Solanin) nahm. Unmittelbar darauf bemerkte er keine erheblichen Erscheinungen, nach Stunden zeigte sich Schwere im Kopf, Schmerzen im Hinterkopf, Kratzen im Hals, etwas verlangsamte, nicht erschwerte Respiration, Zunahme des Pulses mit gleichzeitigem Schwächerwerden, dazu kam ziemlich starker Schweiss ohne Mattigkeit. Nach 9 Stunden trat plötzlich ohne alle vorangegangene Uebelkeit mehrmaliges heftiges Erbrechen ein. Nach 10 Stunden kam beengtes Atmen, beschleunigter Puls mit auffallender Kleinheit, Weichheit und Schwäche, grosse Mattigkeit und Empfindlichkeit gegen Licht, Schall und Berührung; des Nachts ein öfters unterbrochener Schlaf. Am andern Morgen war der Puls wieder normal, das Allgemeinbefinden ungestört.

Schroff prüfte die Wirkung des Solanins an 4 Personen in Dosen von 0,002 bis 0,2 g. Bei kleinen Gaben traten gesteigerte Hautempfindlichkeit, Rieselgefühl nach dem Verlauf der Wirbelsäule bei Berührung der Haut, ferner häufiges Gähnen, Betäubung ohne vorausgegangene Erregung, Schläfrigkeit, geringe tonische Krämpfe in den unteren Extremitäten auf; der Puls nahm gleich nach genommenem Mittel an Frequenz zu. Bei grossen Gaben stieg die Frequenz des Pulses bedeutend, dieser war aber dabei sehr klein und schwach. Ausserdem fanden sich beschwerliches Atmen, Beklommenheit der Brust, fortwährendes Aufstossen, Uebelkeit, sehr heftiger Brechreiz, Kratzen im Hals, Heiserkeit und Salivation. Der Kopf war heiss, schwer, eingenommen und schmerzhaft. Es bestand Schwindel, grosse Neigung zum Schlaf, dabei aber völliges Unvermögen zu schlafen. Die Extremitäten waren kalt, die Haut trocken. Es bestand ein Gefühl grosser Schwäche. Die Stuhl- und Harnentleerung war unverändert, die Pupille gleichfalls normal. Ein später sish einstellender Schlaf war sehr unruhig, durch schreckhafte

1) Manners, Edinb. med. Journ. 1867. p. 398. Ref. Pharm. Jahresber. 1867. S. 505.



Träume oft unterbrochen. Ebenso zeigen die Versuche von Fronmüller[1]) am Wiener Krankenhaus, dass Solanin kein Hypnotikum ist. Er gab 1—4 Gran pro dosi; die schlafmachende Wirkung war inkonstant, die Versuchspersonen klagten zum Teil über leichtes Brennen im Schlunde und Aufstossen. 9 Gran (0,45 g) riefen bei einem Gesunden nach 2 bis 3 Stunden Erbrechen, 15 Gran (0,9 g) bei demselben nach 3 Stunden Uebelkeit und Erbrechen, sowie Appetitlosigkeit, einige Stunden später Schwindel und dreiviertelstündigen Schlaf hervor. Es bestand keine Pupillenerweiterung. Fronmüller redet als einziger von einer beim Menschen durch Solanin hervorgerufenen Diarrhoe. Nach Capparoni[2]) bewirkte Solanin innerlich zu 10 cg genommen beim Menschen ein brennendes Gefühl im Magen, Salivation und Uebelkeit infolge lokaler Reizung der Magenschleimhaut. Nach subkutaner Injektion fehlen nach ihm diese Erscheinungen. Beim gesunden Menschen bewirkt es eine Verminderung der Respirationszahl, der Pulsfrequenz und der Reflexerregbarkeit. Durch Solanin wird nach diesem Verfasser die Gehirnfunktion nicht alteriert, sondern es tritt im Gegenteil eine reflexherabsetzende Wirkung auf die Zentra des verlängerten Marks und Rückenmarks ein. Kleine und mittlere Dosen sollen nach Capparoni eine Verlangsamung der Herzschläge und Steigerung der arteriellen Spannung bewirken.

Nach der Pharm. Realenzyklopädie[3]) sind die Stipites Dulcamara in vielen Ländern noch offiziell, während sie von der Pharm. Germ. II nicht mehr aufgenommen, wohl aber von der Pharm. Austr. VII noch beibehalten sind. Ebenso sind die Folia und Herba von Sol. nigrum bei uns obsolet, während sie nach der Pharm. Gall., Hisp., Graec. und Belg. noch offizinell sind. Es findet sich sogar eine Maximaldose[4]) — 0,1 pro dosi, 0,5 pro die — für Solanin angegeben, die wohl zu hoch ist. Schroff empfiehlt die Anwendung der Bittersüssstengel, deren Eigenschaften er identisch mit denen des Solanins betrachtet, bei chronischen Hautkrankheiten und veralteten katarrhalischen Affektionen der Luftwege wegen ihrer die Sekretion der Haut, Nieren, Bronchialschleimhaut und der Speicheldrüsen befördernden Eigenschaften. Nach der 4. Auflage seines Lehrbuches lehnt er die früher empfohlene Verwendung bei rheumatischen und gichtischen Affektionen der Gelenke, sowie bei gesteigerter Erregbarkeit des Rückenmarks ab. Er empfiehlt eine Abkochung oder das Extractum dulcamarae in Pillenform zu nehmen. Clarus bezeichnete die Dulcamara als ein diuretisches, abführendes, diaphoretisches und antispasmodisches, in grösseren Dosen betäubend wirkendes Mittel. Er empfiehlt als erster Solanin. aceticum zu 1—6 cg und zwar in Pillenform des schlechten Geschmacks wegen. Husemann verwirft das Solanin als Hypnotikum sowie als Antipyretikum, rät da-

1) Fronmüller, Deutsche Klinik. Nr. 40. 1865. Zit. n. Husemann suppl.

2) Capparoni, Clarus u. Schroff a. a. O.

3) Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie. Geissler u. Möller. 1890. Bd. 9. S. 313.

4) Pharm. Zentralhalle. 1889. S. 397. Ref. Pharm. Jahresber. 1899. S. 153.



gegen zu einem Versuch bei Respirationskrankheiten, bei denen es sich darum handelt, entweder spasmodisches Atmen zu beseitigen oder die Zahl der Respirationen herabzusetzen.

Geneuil[1]) rühmt die analgesierenden Eigenschaften des Solanins und behauptet, dass es erfolgreich das Morphium ersetzen könne. Capparoni will das Solanin mit Vorteil verwandt haben bei Asthma, dann in Fällen bei krankhafter Steigerung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, wie bei akuter Myelitis, wo Capparoni durch Anwendung des Solanins die Störungen beim Gehen beseitigt haben will. Bei Neurasthenie und besonders bei hartnäckigen Neuralgien soll nach diesem Autor sich das Solanin in Dosen von 15 cg täglich als sehr brauchbar gezeigt haben. Muskelspasmen zentralen Ursprungs wurden gleichfalls angeblich durch Solanin 25 cg täglich beseitigt. Fosse kam auf Grund von 6 eigenen Beobachtungen zu denselben Schlussfolgerungen wie Capparoni. Auch Sarda[2]), der die therapeutischen Wirkungen des Solanins mit denen des Antipyrins und des Azetanilids verglich, hält das Solanin für ein vorzügliches Schmerzstillungsmittel besonders bei alten Neuralgien, sowie bei den lanzinierenden Schmerzen und gastrischen Krisen der Tabes. Zur Bekämpfung von motorischer Erregung soll es in Dosen von 0,2 bis 0,3 g sämtlichen anderen Mitteln überlegen sein. Diese glänzenden therapeutischen Wirkungen des Solanins konnten bei Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden. Gaignard[3]) sprach dem Solanin seine schmerzstillenden Eigenschaften ab und Metz[4]), der bei 8 Patienten Solanin muriaticum in Tagesdosen von 0,1 bis 0,3 g versuchte, konnte weder die analgesierenden Eigenschaften noch die reflexherabsetzende Wirksamkeit bestätigen; ausserdem machen nach Metz die unangenehmen Nebenwirkungen des Solanins, die sich häufig in Schwindel und Schläfrigkeit äusserten, dieses für Therapie ungeeignet. Bei einem bewirkte das Solanin jedesmal reichliche Stuhlentleerung. Brechneigung und Brechen selbst konnte Metz bei seinen Patienten nicht beobachten, auch wurden Pupillenveränderungen nicht konstatiert. Noch später wurde von Napier[5]) eine starke alkoholische Tinktur von Sol. Carolinense, in deren sämtlichen Teilen Krauss schon früher Solanin nachgewiesen hat, angeblich mit Erfolg bei einer grossen Anzahl epileptischer Kranken angewandt. Schädliche Wirkungen traten bei längerem Gebrauch nicht hervor; nach diesem Autor scheint auch bei Veitstanz dieses Mittel von Erfolg zu sein. Noch in neuerer Zeit beschreibt Waugh[6]) die therapeutischen Vorzüge von Solanin im Vergleich zu Bromsalz. Nach seinen Erfahrungen bewährt es sich bei Epilepsie,

1) Geneuil, Bulletin général de Thérapeutique. September 1887. Zit. n. Metz.

2) Sarda, Bulletin général de Thérapeutique. Mai 1888. Zit. n. Metz.

3) Gaignard, Paris. 1887. Zit. n. Metz.

4) Metz, Ueber die therapeutischen Wirkungen des Solanins bei Nervenkrankheiten. Diss. Strassburg. 1891.

5) Napier, Pacific. Record. 1893. Vol. 7. Nr. 12. p. 373. Ref. Pharm. Jahresber. 1893. S. 185.

6) Waugh, Journ. Amer. Medic. Assoc. 1906. Nr. 18. Ref. Pharm. Jahresber. 1907. S. 295.



wo es bei Erwachsenen in Einzeldosen von 0,005 g und Tagesdosen von 0,06 g angewandt werden kann. Auch in der homöopathischen Medizin finden solaninhaltige Pflanzen Anwendung. So findet sich bei Farrington[1]) und bei Deweys[2]) eine Essenz aus Blättern und jungen Zweigen von Sol. Dulcamara empfohlen besonders für Beschwerden, die durch nasskaltes Wetter oder plötzlich eintretende kalte Witterung verursacht werden, also hauptsächlich Rheumatismus, daneben aber noch für eine grosse Anzahl anderer Erkrankungen. Sieffert[3]) wendet eine Essenz aus dem blühenden Nachtschatten an gegen Nasenkatarrh, Ergotismus, Fazialislähmung auf rheumatischer Basis und Scharlach. So findet das Solanin in der homöopathischen Medizin eine auf jeden Fall recht sonderbare Anwendungsweise, die den wissenschaftlichen Ergebnissen geradezu konträr gegenübersteht.

In der ausländischen Volksmedizin spielen solaninhaltige Pflanzen teilweise eine recht bedeutende Rolle. Nach Holmes[4]) sowie nach Ramdohr und Neger[5]) bildet die sogenannte „Natri" eines der beliebtesten Mittel der chilenischen Volksmedizin. Unter dem Namen „Natri" fasst man in Chile hauptsächlich folgende Solanumarten zusammen: Sol. crispum Ruiz et Pavon, Sol. gayan Remy und Sol. tomatillo Remy. Sieger und Heiduschka konnten zeigen, dass in Sol. crispum sich ausser Solanin kein weiteres Alkaloid findet, und dass dieser mit dem Kartoffelsolanin identisch ist. Der Natri wird besonders als wirksames Mittel gegen Fieber bei Masern, Scharlach und typhösen Erkrankungen angewandt und zwar als Infus aus den Blättern und zerriebenen jungen Stengeln. Bei Kindern wird es wegen des kratzend bitteren Geschmacks als Klystier verordnet. Aehnliche Angaben bringen Caesar und Loretz[6]) über Sol. crispum. Besonders in Brasilien finden, wie Peckolt[7]) berichtet, viele Solanumarten medizinale Anwendung. So ist Sol. cernuum Velloz ein hochgeschätztes Volksheilmittel. Der Dekokt der Blätter dient als schweisstreibendes Mittel und zur Waschung stark eiternder Wunden. Die Wurzeln werden vom Volke höher geschätzt als Radix Sarsaparillae. In Blättern und Wurzeln wies Peckolt Solanin nach. Ebenso dienen die Wurzeln von Sol. variabile Mart. als Ersatz der Sarsaparilla. Die solaninhaltigen Blätter von Sol. Caavurana Velloz finden als konzentriertes Dekokt zu Bädern bei Ekzemen und cancerösen Geschwüren Verwendung. Die Blätter von Sol. coeruleum Velloz und von Sol. pteleaefolium Sendt dienen namentlich bei Nieren- und Leber-

1) Farrington, Klinische Arzneimittellehre. II. Aufl. Leipzig. S. 410.

2) Deweys, Katechismus der reinen Arzneimittellehre. II. Aufl. Leipzig. S. 140.

3) Sieffert, Formulaire de Thérapeutique Positive. Leipzig. 1899. p. 353.

4) Holmes, Pharm. Journ. and Trans. 1892. p. 879. Ref. Pharm. Jahresber. 1892. S. 200.

5) Ramdohr u. Neger, Pharm. Zentralhalle. 1898. S. 521. Ref. Pharm. Jahresber. 1898. S. 209.

6) Caesar u. Loretz, Halle. Geschäftsber. Sept. 1909. S. 7. Ref. Pharm. Jahresber. 1909. S. 11.

7) Th. Peckolt, Heil- und Nutzpflanzen Brasiliens. Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 1909. S. 193, 1180, 292. Ref. Pharm. Jahresber. 1909. S. 82.



leiden als energisches Diuretikum. Die stark bitter schmeckende Rinde von Sol. Pseudoquina St. Hil. soll ein spezifisches Heilmittel bei Wechselfieber bilden. Leider hat Peckolt keine chemischen Analysen dieser drei letzten Solanaceen vorgenommen. Ein Dekokt der solaninhaltigen Wurzel von Sol. sodomaeum wirkt energisch diuretisch.

Wie bereits de Villafranca[1]) mitteilt, besitzt auch nach Peckolt Sol. paniculatum einen grossen Ruf als Heilmittel; es sind Präparate der Beeren, Blätter und Wurzeln, die sämtlich Solanin enthalten, offizinell. Die Beeren von Sol. insidiosum und Sol. apiculatum werden als Dekokt bei Leberkrankheiten angewandt. Die Wurzeln von Sol. subscandens Velloz gelten als Spezifikum gegen Gonorrhoe, ausserdem führt Peckolt noch mehrere andere Solanumarten auf, die Anwendung bei Gonorrhoe, Blennorhoe und Lues finden. Leider fehlen Angaben über den Solaningehalt der letztgenannten Solanaceen.

Ueber die medizinische Verwendung von Sol. verbascifolium auf Jamaika teilt Manners[2]) mit, dass eine Abkochung der Wurzel diuretisch und antipyretisch wirkt. Eine halbe Unze (15 g) der pulverisierten Wurzel wirkt stark purgierend sowie diuretisch und soll die Gallensekretion befördern. Mit Honig findet sie Verwendung bei Katarrhen der Luftwege. Ein Dekokt der Blätter wird gegen Skabies benutzt. Von Ceylon berichtet Krämer[3]), dass die singhalesischen Aerzte eine Kombination von 5 Wurzeln benutzen, worunter sich auch zwei Solanumarten, Sol. Jacquini und Sol. indicum, finden. Ebenso erwähnt Dymock[4]) unter den indischen Heilmitteln diese beiden Solanaceen und ausserdem noch Sol. nigrum und Sol. Dulcamara.

Nach dem vorher Angeführten ist nach meiner Ansicht die therapeutische Bedeutung des reinen Solanins als Analgetikum, Sedativum und Antispasmodikum bei seiner unsicheren Wirkung und seinen unangenehmen Nebenerscheinungen gleich Null zu setzen. Jedoch wäre eine Verwendung von solaninhaltigen Pflanzen analog der therapeutischen Anwendung der Saponindrogen als antisyphilitischer Tee, als Diuretikum und als Exspektorans, wie wir sie bereits in der ausländischen Volksmedizin mit Erfolg verwandt finden, zu überlegen. Der Umstand jedoch, dass fast alle Saponindrogen in alkalischer Lösung ausgezogen werden, während für Solanindrogen gerade eine Extraktion in angesäuertem Wasser stattfinden müsste, würde eine kombinierte Verwendung — z. B. in Spezies — dieser pharmakologisch sonst so nahe verwandten Drogengruppen unmöglich machen.

---

1) de Villafranca, Les plantes utiles du Brésil. Paris. Ref. Pharm. Jahresbericht. 1880. S. 32.

2) Manners a. a. O.

3) H. Krämer, Amer. Journ. of Pharm. 1894. p. 530. Ref. Pharm. Jahresbericht. 1894. S. 4.

4) Dymock, Pharm. Journ. and Trans. Ser. III. Ref. Pharm. Jahresber. 1880. S. 27. 1879. S. 26.



II. Ueber Vergiftung durch Kartoffeln.

1. Ueber den Solaningehalt von Kartoffeln und Kartoffelschalen.

Es ist selbstverständlich, dass, nachdem von Baup[1]) im Jahre 1826 Solanin in Kartoffelkeimen gefunden wurde, zahlreiche Untersuchungen über den Gehalt dieses Giftstoffes in diesem so wichtigen Nahrungsmittel angestellt wurden. In der folgenden Zeit war es eine Streitfrage, ob nur in den Keimen oder auch in den nichtgekeimten, gesunden Kartoffeln Solanin vorkommt. Während nach Otto[2]) in den gesunden Kartoffeln, wie überhaupt in der ganzen Pflanze, Solanin in sehr geringen Mengen vorkommt, gelang es Michaelis[3]) nicht, dasselbe in den Knollen nachzuweisen. Als erster hat Wackenroder[4]) das Solanin quantitativ in den Kartoffeln festgestellt und 5 mg aus 1 kg Kartoffeln erhalten. Die gleiche Solaninmenge der Knollen gab etwas später Baumann[5]) an, ausserdem fand er 0,0067 pCt. Solanin im Kartoffelkraut. Wolff[6]) berechnet den Solaningehalt der von ihm untersuchten Kartoffelart auf 0,015 pCt., Kartoffelkeime ergaben 0,068 pCt. Solanin. In sehr kranken Kartoffeln sind nach den Untersuchungen von Wolff nur äusserst geringe Mengen Solanin. Nach Haaf[7]) findet sich in den ganzen Kartoffeln mit Keimen am 1. Juli 0,074 pCt., von den Keimen befreiten Knollen am 1. Mai 0,032 pCt., am 1. Juli 0,032 pCt. In Kartoffelschalen stellte Haaf am 1. Mai 0,036 pCt., am 1. Juli 0,048 pCt. fest; geschälte Kartoffeln enthielten am 1. Mai 0,024 pCt., am 1. Juli 0,032 pCt. König[8]) gibt den Solaningehalt der Kartoffel zu 0,042—0,068 pCt. an. Schalen sind nach ihm besonders solaninreich, sie enthalten 0,24 pCt. Nach Kassner[9]) war ein Gehalt an Solanin bis dahin nur in unreifen und keimenden Kartoffeln bekannt. Er findet, dass ausserdem sich in verletzten Kartoffeln bei längerem Lagern ein Schorf bildet, der wägbare Mengen Solanin enthält, und warnt vor Verwendung solcher Kartoffeln. Nach ihm ist es unaufgeklärt, ob dieser Solaningehalt der Lebenstätigkeit der Knolle selbst zuzuschreiben ist oder ob es die Tätigkeit eines an der Verletzungsstelle sich findenden Pilzmyzels ist.

Anlässlich von Massenerkrankungen, die in den Jahren 1892 und 1893 im Elsass unter Mannschaften verschiedener Truppenteile auftraten, stellte Meyer[10]) zusammen mit Schmiedeberg eingehende Unter-

1) Baup, Annales de chim. et de physique. T. 31. 1826. p. 108. Zit. n. Meyer.

2) Otto, Journ. f. prakt. Chemie. Bd. I. S. 58. Zit. nach Wolff.

3) Michaelis, Arch. d. Pharm. Bd. 13. S. 233. Zit. n. Wolff.

4) Wackenroder, Arch. d. Pharm. 1843. Bd. 33. S. 60. Zit. n. Meyer.

5) Baumann, Arch. d. Pharm. 1843. Bd. 34. S. 29. Zit. n. Meyer.

6) Wolff, Vierteljahrsheft f. prakt. Pharm. Bd. 2. 1853. S. 503.

7) Haaf, Buchner's Repertorium f. Pharm. Bd. 13. 1864. S. 559. nach Gmelin-Kraut. Handbuch d. Chemie. 4. Aufl. 1870. Bd. 7. S. 2072.

8) König, Chem. Zusammensetzung d. menschl. Nahrungs- und Genussmittel. 6. Aufl. Bd. 2. S. 93.

9) Kassner, Zeitschr. f. Spir. und Presshefeindustrie. 1890. Bd. 10. S. 330. Ref. Pharm. Jahresber. 1890. S. 174.

10) Meyer u. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36. S. 361.

suchungen über den Solaningehalt gesunder Kartoffeln nach verschieden langer Lagerzeit, sowie kranker und gefaulter Kartoffeln an. Meyer arbeitete zwei neue brauchbare, quantitative Gewinnungsmethoden für Solanin aus. Er findet bei gesunden, noch nicht gekeimten Speisekartoffeln mit ganz kleinen Schwankungen um wenige Milligramme im Durchschnitt ungeschält 0,0043 pCt., bei geschälten 0,0023 pCt. In geschälten Kartoffeln wurde durchschnittlich nur halb so viel Solanin gefunden wie in ungeschälten. In den von gekochten Kartoffeln abgezogenen Schalen stellte Meyer 0,07 pCt. Solanin fest. Waren die Kartoffeln geschält, so liess sich deutlich Solanin in dem Kochwasser nachweisen, wurden dagegen die Kartoffeln mit der Schale gekocht, so ging kein Solanin in das Kochwasser über. So zeigen 1 kg gekochte und geschälte Kartoffeln 12 mg Solanin weniger als nach dem Kochen geschälter Kartoffeln. Bei ungeschälten Frühkartoffeln stellte Meyer im Durchschnitt 0,021 pCt. fest, also einen fast fünfmal grösseren Solaninwert wie bei gewöhnlichen Speisekartoffeln. Während der Solaningehalt ungeschälter Kartoffeln von der Ernte bis zum Februar mit 0,0042 bis 0,0036 pCt. nach Meyer's Untersuchungen fast konstant bleibt, steigt dieser im März und April bei ungeschälten Kartoffeln, deren Keime jedoch stets sorgfältig entfernt wurden, auf das Doppelte, nämlich 0,0078 pCt. bis 0,0098 pCt.; im Mai, Juni und Juli findet sich ein weiteres Steigen auf 0,010 pCt.—0,012 pCt. Solanin. Doch geht aus der Arbeit nicht mit Sicherheit hervor, ob stets die gleiche Kartoffelsorte zur Untersuchung kam. Der ursprünglich hohe Solaningehalt der Keime (1 cm lang 0,5 pCt., etwa $1^1/_2$ m lang 0,08 pCt.) verringert sich mit fortschreitendem Wachstum schnell. Kranke Kartoffeln enthielten schliesslich, wenn sie ganz faul waren, kein Solanin mehr und in fleckigen, teils holzig harten, teils weichen geschrumpften Knollen schwankte der Solaningehalt innerhalb der auch bei gesunden Proben gefundenen Werte. Nur in zwei Proben wurde der ausserordentlich hohe Solaninwert von 0,052 und 0,134 pCt. festgestellt. Beide Proben waren anormal. Erstere bestand aus den ungeschälten, ganz kleinen Kartöffelchen, die im Keller an den Keimen der Mutterkartoffel ausgewachsen waren, letztere aus vorjährigen 14—16 Monate alten Kartoffeln, welche infolge starken Wasserverlustes stark eingeschrumpft waren, und die in schwarzen, unter der Schale liegenden Stellen Pilzwucherungen aufwiesen. Dieser Befund gab zu der Vermutung Anlass, dass der hohe Solaningehalt auf bakterielle Ursachen zurückzuführen sei. Meyer's Versuche, das infizierte Gewebe auf gesunde Kartoffeln überzuimpfen, gelangen nur unvollständig.

Dagegen zeigte Schnell[1]), dass in den kleinen, grauen Punkten und Flecken dicht unterhalb der Schale, die nach den von Meyer veranlassten bakteriellen Untersuchungen auf Pilzwucherungen zurückgeführt wurden, im Vergleich zu den weissen gesunden Teilen der Kartoffel durchschnittlich ein Drittel mehr Solanin enthalten ist. (Graue Stellen

1) Schnell, Apoth.-Ztg. 1898. S. 776. Ref. Pharm. Jahresber. 1898. S. 208. Apoth.-Ztg. 1900. S. 133. Ref. Pharm. Jahresber. 1900. S. 115.



0,0032—0,0076 pCt. gegen weisse Teile der Kartoffel 0,0028—0,0064 pCt.) Weil[1]), der auf Veranlassung von Schnell diese grauen Stellen bakteriologisch untersuchte, konnte angeblich aus den in diesen Stellen gefundenen 13 Bakterien 2 Bakterien isolieren, die mit der Vermehrung des Solaningehalts im Frühjahr in ursächlichem Zusammenhang stehen sollten, und die er Bacterium solaniferum non colorabile bzw. colorabile nannte. Diese für die Frage einer evtl. Kartoffelvergiftung so wichtige bakterielle Solaninbildung konnte von Wintgen[2]) nicht bestätigt werden, wie jetzt überhaupt wohl allgemein eine Solaninbildung auf Grund von Bakterien abgelehnt wird. Klepzoff[3]) bestimmte zu verschiedenen Jahreszeiten den Solaningehalt der Kartoffelknollen. Im November gaben die geschälten Kartoffeln keine Solaninreaktion, im Dezember einer künstlichen Keimung unterworfen, ergab sich in der abgeschabten Schalenhaut 0,11 pCt., in den Keimen 0,19 pCt., im Parenchym 0,02 pCt. Solanin. Im Januar enthielten die Keime 0,25 pCt. Solanin, die Schalen mit dem Messer, wie im Hausstand üblich geschält, etwa 0,07 pCt. Im Februar fand Klepzoff in den abgeschabten Schalen 0,09 pCt., im Parenchym weniger als 0,007 pCt. (Spuren) Solanin. Im März enthielten die Keimlinge 0,2 pCt., die abgeschabte Schale 0,07 pCt. und das Parenchym weniger als 0,024 pCt. Solanin. Bauer[4]) fand in einem Kilogramm gesunder, gekochter und nachher geschälter Kartoffeln im Juli und August 1897 0,02 g und im Oktober 1898 0,026 g Solanin.

Ausserordentlich umfangreiche Solaninbestimmungen bei den verschiedensten Kartoffelsorten stellte Wintgen an. Er untersuchte fast ausschliesslich rohe Kartoffeln mit Schale, ev. vorhandene Keime wurden sorgfältig entfernt. Gesunde Kartoffeln der verschiedensten Arten zeigen bedeutende Unterschiede des Solaningehalts zwischen 0,0017 pCt. und 0,0106 pCt. Die Untersuchung kranker Kartoffeln zeigte bei fast allen Proben eine Abnahme des Solaningehalts. In den Schalen von kranken Kartoffeln fand Wintgen einmal 0,0134 pCt. Solanin. Der Hauptteil des Solanins findet sich in der Schale und nimmt von aussen nach innen ab, so dass bei einem nochmaligen Schälen diese zweite Schicht wieder prozentual mehr Solanin enthält wie der Kartoffelkern. Durch diese Tatsache erklärt sich der reichlichere Solaningehalt der von Schnell untersuchten grauen Stellen unter der Schale, in denen auch Wintgen mässig erhöhte Solaninwerte fand. Ebenso konnte er die von Weil behauptete Solaninbildung durch Bakterien nicht bestätigen. Wintgen fasst die Ergebnisse seiner umfangreichen Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen: „Der Solaningehalt der Kartoffel ist bei den einzelnen Sorten durchaus verschieden, im allgemeinen aber beträchtlich kleiner

1) Weil, Pharm. Ztg. 1900. S. 901.

2) Wintgen, Arch. d. Pharm. Bd. 244. S. 360.

3) Klepzoff, Wratsch. 1896. Nr. 18, 19 und 22. Russisch. Ref. Pharm. Jahresber.: Ueber die Fortschritte der Tierchemie. 1896. Bd. 26. S. 103. Ref. Pharm. Jahresber. 1895. S. 178.

4) Bauer, Zeitschr. f. angew. Chemie. 1899. S. 99. Ref. Pharm. Jahresber. 1899. S. 164.



als nach den Durchschnittszahlen in der Literatur zu erwarten wäre. Eine Zunahme des Solanins bei längerem Lagern wurde auch in gekeimten Kartoffeln, wenn die Keime sorgfältig entfernt wurden, nicht beobachtet. Ein durch Erkrankung bedingter höherer Solaningehalt gegenüber gesunden Kartoffeln hat sich nicht feststellen lassen". Wintgen lehnt daher auf Grund seiner Ergebnisse die Wahrscheinlichkeit einer Solaninvergiftung durch Kartoffelgenuss ab.

Fast zu der gleichen Zeit veröffentlichte von Morgenstern[1]) in Rostock seine eingehenden Untersuchungen. Danach findet sich der Solaningehalt mit 0,0125 pCt. im Durchschnitt bei den Speisekartoffeln am höchsten, bei den gleichzeitig zu Speise- und Futterzwecken verwandten Kartoffeln wurde im Mittel 0,0115 pCt. und bei den Futterkartoffeln nur 0,0058 pCt. Solanin gefunden. Während nach Meyer geschälte Kartoffeln stets annähernd halb so viel Solanin enthalten wie ungeschälte, kann man aus Morgenstern's zahlreichen Untersuchungen ersehen, dass in den Schalen im Durchschnitt 3 mal mehr Solanin enthalten ist wie im Kartoffelfleisch. Man kann wohl demnach rechnen, dass beim Schälen dreiviertel vom Solaningehalt der ganzen Knollen entfernt wird. Die roten Knollen waren im allgemeinen etwas solaninreicher als die gelben. Wasser- und Humusgehalt des Bodens setzen nach Morgenstern's Untersuchungen den Solaningehalt der Knollen herab, so dass auf trockenem Sandboden gewachsene Kartoffeln 0,0133 pCt., dagegen auf feuchtem Humusboden gewachsene 0,0045 pCt. Solanin durchschnittlich zeigten. Bezüglich des Einflusses der Düngung ergab sich, dass Phosphorsäure so gut wie ohne Einfluss ist, Stickstoff den Solaningehalt etwas erhöht, Kali ihn erniedrigt. Da die Schalenteile solaninreicher sind als das Innere der Kartoffeln, besitzen die kleineren Knollen infolge ihrer grösseren Oberfläche einen höheren Alkaloidgehalt als die grossen derselben Sorte. Verletzungen, Fäulnis und Krankheiten der Knolle beeinflussen nach Morgenstern nur wenig den Solaningehalt, ebenso trat durch das Lagern nur eine geringe scheinbare Vermehrung durch Abgabe von Wasser und Kohlensäure ein. Dagegen fand von Morgenstern eine bedeutende Solaninvermehrung bis zum dreifachen des ursprünglichen Gehaltes bei Kartoffeln, die am Licht grün geworden waren. So zeigte eine Kartoffelsorte, die 0,0064 pCt. Solanin enthielt, nach 4 wöchiger Belichtung einen Solaningehalt von 0,0236 pCt. Diese Solaninanreicherung erfolgte hierbei nur zum kleinen Teil in der Schale, hauptsächlich in einer direkt unter der Schale befindlichen, chlorophyllhaltig gewordenen Schicht. Ausserdem zeigt v. Morgenstern, dass der Solaningehalt der alten Knollen während der Wachstumsperiode in der Erde fast konstant bleibt, während er für die neuen Knollen ein Maximum des Anwachsens des Solaningehalts (0,033 pCt.) im Stadium der Halbreife fand; mit zunehmender Reife sinkt dieser dann wieder und ist in der ausgereiften Knolle am geringsten.

---

1) Morgenstern u. Wintgen a. a. O.

2. Vergiftungen durch Kartoffeln auf Grund ihres Solaningehalts.

Das Vorhandensein von Solanin in Kartoffeln hat natürlich die Frage einer Solaninvergiftung durch Kartoffelgenuss nahegelegt. Während in der älteren Literatur nur vereinzelte Fälle von Kartoffelvergiftung auf ihren Solaningehalt zurückgeführt werden, hat in neuerer Zeit Schmiedeberg's[1]) Arbeit den Begriff der Kartoffelvergiftung durch Solanin allgemein in die Fachliteratur eingeführt. Die tägliche Erfahrung zeigt zwar, dass Kartoffeln mit ihrem kleinen Solaningehalt selbst in grossen Mengen ohne irgendwelche Schädigung für die Gesundheit gegessen werden können; die Kartoffeln könnten demnach nur dann durch ihren Solaningehalt Vergiftungen hervorrufen, wenn dieser unter besonderen Umständen eine ungewöhnliche Höhe erreichte. Um einen solchen Fall soll es sich nach Schmiedeberg in den von Heinzel[2]) beobachteten drei zeitlich und örtlich getrennten Massenerkrankungen im 15. Armeekorps gehandelt haben. Heinzel berichtet für das Krankheitsbild folgende Symptome: Kopfschmerzen, starke Magen- und Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall, auch ruhrartige Stühle, Abgeschlagenheit, Rücken- und Gliederschmerzen, leichte Benommenheit, in einzelnen Fällen fahles Gesicht, kalter Schweiss, blaue Lippen, Dyspnoe, stark erweiterte Pupillen, Ohnmacht, erst Pulsbeschleunigung dann -verlangsamung, in schweren Fällen Kollaps und Fieber von 38,4 bis 39,5°. Sämtliche Erkrankte erholten sich in 8—10 Tagen bei andauernder Diarrhoe. Bei dem ersten dieser Art Fälle erkrankten im August 1892 im ganzen 357 Mann aus einem Bataillon. Als Ursache wurden die in letzter Zeit genossenen neuen Kartoffeln angesehen, unter denen sich noch nicht ausgereifte Spätkartoffeln von weicher Beschaffenheit fanden. Die Kartoffeln waren am Tage vorher bereits verausgabt, ob bereits geschält oder nicht, wird leider nicht angegeben; einzelne Erkrankte hatten nur wenige Kartoffeln genossen, andere 20—30 Kartoffeln, einzelne hatten sogar die übriggebliebenen am Abend gebraten gegessen. Leider gibt Heinzel nicht an, ob die Menge der genossenen Kartoffeln in Beziehung zur Schwere der Erkrankung stand. Zu gleicher Zeit erkrankten in einer andern Garnison 90 Mann. In diesem Fall lässt Heinzel es unentschieden, ob das plötzliche Auftreten dieser Massenerkrankung durch Genuss junger, aber scheinbar reifer Kartoffeln, minderwertiger Mohrrüben oder Obst verursacht oder mit aussergewöhnlichen Witterungsverhältnissen in Zusammenhang stand. Im dritten Fall erkrankten im Juli 1893 in einer weiteren Garnison bei einem Bataillon 125 Mann und bei einer Kompagnie eines anderen Bataillons, die jedoch mit dem ersten Bataillon gemeinsame Menage und Kantine hatte, 43 Mann. In diesem Fall wird die Frage nach Aetiologie der Erkrankung völlig offen gelassen. Uebrigens waren die Symptome bei diesen Massenerkrankungen durchaus nicht völlig gleiche.

Schmiedeberg zieht daraus, dass die geschilderten Massenerkrankungen räumlich und zeitlich ganz isoliert liegen, den Schluss,

1) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36. S. 3.

2) Heinzel angeführt bei Schmiedeberg.



dass es sich nicht um eine epidemische Erkrankung, sondern um eine Vergiftung durch Genuss verdorbener Nahrungsmittel gehandelt habe. Auf Grund der Symptome und wegen des gutartigen Ausganges dieser Massenerkrankungen lehnt Schmiedeberg auf das Entschiedenste eine Vergiftung durch bakterielle Toxine ab, hingegen erklärt er diese Massenerkrankungen als Solaninintoxikationen. Den strikten Beweis vermag Schmiedeberg jedoch nicht zu liefern, da keine Untersuchungen über den Solaningehalt der von den Erkrankten genossenen Kartoffeln vorliegen. Auch bezeichnet er merkwürdigerweise die im Bericht von Heinzel erwähnten jungen, zum Teil sogar noch unreifen Kartoffeln, als alte Kartoffeln aus der vorjährigen Ernte, die anscheinend keine ganz normale Beschaffenheit hätten. Nun gelang es scheinbar Meyer durch seine Untersuchungen eine Steigerung des Solaningehalts auf etwa das Dreifache von März bis Juli während des Lagerns der Kartoffeln festzustellen. Die Menge des dann vorhandenen Solanins (0,100—0,116 g pro Kilogramm) hält Schmiedeberg jedoch selbst bei Genuss von einem Kilogramm nicht für ausreichend, eine Vergiftung zu bewirken. Ebenso kann Schmiedeberg auf Grund von Tierversuchen nachweisen, dass der tägliche Genuss von Kartoffeln mit diesem Solaningehalt auch nicht durch eine Summation der Wirkungen zu einer Vergiftuug führen kann. Wir haben in dem Abschnitt über Versuche an Menschen gesehen, dass etwa 0,4 g reines Solanin zu ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen beim Menschen notwendig sind, dann auch, dass die Intoxikation durch Solanin beim Menschen doch unter recht anderen Symptomen verläuft, als die von Heinzel beschriebenen Krankheitsbilder. So finden wir bei den Solaninvergiftungen konstante Temperaturherabsetzungen, eigentlich nie Diarrhoe, vor allem nervöse Erscheinungen; demgegenüber treten bei diesen Kartoffelvergiftungen die Erscheinungen vom Magendarmkanal völlig in den Vordergrund. Schmiedeberg glaubt dieses verschiedene Krankheitsbild dadurch erklären zu können, dass durch die gequollene Kartoffelstärke als kolloide Substanz die rasche Resorption des Giftes verhindert werde und dieses dadurch tiefer hinunter in den Darm gelangt. Ob diese Ansicht, die ebenfalls von Harnack[1]), der sich in der Frage der Kartoffelvergiftungen ganz auf den Standpunkt Schmiedeberg's stellt, geteilt wird, richtig ist, ist meiner Meinung nach zum mindesten zweifelhaft. Wenn auch Meyer auf Grund eines Tierversuches mit reinem Solanin sowohl im Harn wie in den Fäzes nur minimale Spuren von Solanin bzw. Solanidin nachweisen konnte und ebenso von Rentelen[2]) angibt, dass beide Alkaloide nicht in den Fäzes wohl aber Solanin und besonders reichlich Solanidin im Harn erscheint, stehen diesen beiden Autoren die ausführlichen Untersuchungen von Perles gegenüber, der nach innerer Darreichung von Solanin fand, dass die grösste Menge dieses Giftes mit dem Kote entleert wird, während durch die Nieren nur eine minimale Solaninausscheidung stattfindet. Daraus ergibt sich,

1) Harnack, Ueber die Vergiftungen durch Speisekartoffeln. Halle. 1904.

2) Rentelen, Beiträge zur forensischen Chemie des Solanins. Dorpater Diss. 1881. Ref. Pharm. Jahresber. 1881/82. S. 887.



dass vom Darm aus nur eine recht geringe Resorption des reinen Solanins stattfindet, wie wir es eben ganz analog auch bei den Saponinen finden. Zwar beschreibt Perles im Gegensatz zu den Vergiftungserscheinungen beim Menschen das Auftreten von Diarrhöen bei seinen Versuchstieren bei interner Solaninapplikation als Folge direkter Schleimhautreizung. Ausserdem finden wir bei den Vergiftungen am Menschen, sei es durch reines Solanin, sei es durch stark solaninhaltige Pflanzenteile, einen gänzlich anderen Verlauf. Die Vergiftungssymptome sind entweder so schwer, dass im Verlauf weniger Stunden der Tod eintritt, oder aber die Krankheitserscheinungen sind in spätestens 24 Stunden geschwunden, ohne dass nachher das Allgemeinbefinden irgendwie gestört wäre. Gerade durch den gutartigen Verlauf mit einer 6—10 tägigen Krankheitsdauer meint Schmiedeberg die Identität der Kartoffelvergiftung mit der Solaninvergiftung beweisen zu können. Diesen Schluss halte ich nach dem eben Angeführten nicht für richtig. Wegen der fehlenden Summation der Wirkungen gibt Schmiedeberg — wenn er es auch nirgends direkt ausspricht — scheinbar selbst die Annahme auf, dass durch den Genuss von lange gelagerten Kartoffeln mit ihrem nach Meyer's Untersuchungen etwa dreifach erhöhten Solaningehalt Vergiftungen auftreten können. Dennoch ist Schmiedeberg der Ansicht, dass der Solaningehalt der Kartoffel unter besonderen Umständen eine ungewöhnliche Höhe erreichen kann, und weist dabei auf die von Meyer gefundenen hohen Solaninwerte bei den durch Luftkeimung an den Mutterkartoffeln entstandenen kleinen Kartöffelchen, sowie bei den sehr alten mit Pilzwucherungen durchsetzten Kartoffeln hin. So zieht Schmiedeberg am Ende seiner Arbeit folgenden Schluss: Es kann daher mit Sicherheit angenommen werden, dass unter besonderen, noch näher zu erforschenden Bedingungen der Solaningehalt der Kartoffel einen Betrag erreichen kann, der wohl geeignet ist, beim Genuss grösserer Quantitäten dieses Nahrungsmittels akute Vergiftungen hervorzurufen.

Bei den Massenerkrankungen im 15. Armeekorps, die Schmiedeberg ebenfalls als Solaninvergiftungen auffasst, sieht Heinzel nur in dem einem Fall die neuen, vereinzelt noch unreifen Kartoffeln als Ursache der Erkrankung an. Aus Heinzel's Mitteilungen geht hervor, dass die Kartoffeln bereits am Tage vorher verausgabt waren; dadurch sind bereits alle Vorbedingungen für eine bakterielle Infektion der Kartoffeln mit massenhaftem Wachstum durch die warme Witterung gegeben. Noch auf einen anderen Punkt möchte ich besonders hinweisen. Wenn Heinzel angibt, dass einzelne Erkrankte nur wenige, dagegen andere recht bedeutende Mengen dieser Kartoffeln gegessen haben, so lässt sich eine Vergiftung doch wohl kaum durch eine in den einzelnen Kartoffeln enthaltene bestimmte Giftmenge erklären. Selbst bei sehr bedeutendem Solaningehalt wäre es unverständlich, warum die Soldaten, die nur wenige Kartoffeln genossen haben, ebenfalls erkrankten. Wir können diesen scheinbaren Widerspruch nur dadurch erklären, dass wir einen Giftstoff annehmen, der nicht nach der Art des Solanins sich in bestimmten Mengen in den einzelnen Knollen findet, sondern durch Mikro-



organismen in beliebiger Menge gebildet werden kann evtl. noch im Organismus des Erkrankten sich bildet. Aus der Mitteilung von Heinzel geht klar hervor, dass im ersten und zweiten Falle junge und nicht, wie Schmiedeberg annimmt, alte vorjährige Kartoffeln benutzt wurden. Nun findet sich allerdings nach den Untersuchungen sowohl von Meyer wie v. Morgenstern in den noch nicht ausgereiften Kartoffeln ein recht erhöhter Solaningehalt. Da dieser sich der Hauptsache nach in den Schalen findet und somit beim Schälen fortfällt, so werden durch nicht zu grosse Mengen — und bei dem ersten Fall hat es sich nur um vereinzelte solcher Kartoffeln gehandelt — ebenfalls keine Solaninvergiftungen eintreten können. Im zweiten Fall lässt Heinzel immerhin die Möglichkeit einer Vergiftung durch Kartoffelgenuss offen, während für den dritten Fall überhaupt keine ätiologischen Momente genannt werden. Bei genauer Durchsicht der Schmiedeberg'schen Arbeit kommt man zu der Ueberzeugung, dass es Schmiedeberg nicht gelungen ist, für diese drei Massenerkrankungen im Elsass weder direkt noch indirekt eine Solaninvergiftung zu beweisen. Im übrigen ist die von Meyer beobachtete Steigerung des Solaningehalts durch Lagern und durch Krankheit, durch die Untersuchungen von Klepzoff und v. Morgenstern, sowie besonders durch die Ergebnisse von Wintgen nicht bestätigt worden.

Bei der Frage der Solaninvergiftung durch Kartoffelgenuss stützt sich Schmiedeberg besonders auf eine unter Soldaten in Lyon aufgetretene Massenerkrankung, die von Cortial[1]) beschrieben ist. Cortial beschreibt etwa die gleichen Symptome wie bei den von Heinzel beobachteten Fällen, ausserdem noch Lichtscheu, Sehstörungen, Ohrensausen, Unruhe, Jaktation, Krämpfe, auch Trockenheit im Munde. Auch wieder im Vordergrund des Krankheitsbildes standen Abdominalerscheinungen. Die Dauer der Erkrankung betrug 4—5 Tage, in einzelnen Fällen 6—8 Tage mit anhaltender Diarrhoe; bei keinem Erkrankten kam es zum tödlichen Ausgang. Im ganzen erkrankten 101 Mann bei dem einen Bataillon. Und zwar erkrankten im Laufe der ersten Stunden nach der Mahlzeit nur 23 Mann, im Laufe der nächsten 10 Stunden dann noch 17 Mann. Die anderen Soldaten erkrankten erst im Verlauf der nächsten 24—48 Stunden; danach ist also ein Teil der Erkrankungen erst 3 Tage nach Genuss der Mahlzeit aufgetreten. Das lässt sich mit dem Bild einer Solaninvergiftung meiner Ansicht nach überhaupt nicht vereinen, sondern macht völlig den Eindruck einer Infektionskrankheit, bei der die erste Erkrankung wohl als Bakterien-Toxinvergiftung aufzufassen ist, während die späteren Erkrankungen wohl durch eine sekundäre Infektion von Mensch zu Mensch erklärt werden müssen. Als Ursache der Massenerkrankungen sah Cortial nach Prüfung aller Verhältnisse neue Kartoffeln an, die an diesem Tage zum ersten Mal benutzt

1) Cortial, Accidents d'intoxication survenus au 139. e d'infanterie à Lyon les 11 et 12 Juillet 1888 et imputés à la consommation de pommes de terre de mauvaise qualité. Arch. de Méd. et de Pharm. milit. 1889. T. 14. p. 2. Nicht wie bei Schmiedeberg und sämtlichen anderen Literaturangaben Bd. 4.



wurden. Unter diesen fanden sich sehr viele kleine, die vielleicht teilweise — jedoch durchaus nicht so sicher wie Schmiedeberg es in seiner Arbeit hinstellt — als die Produkte der Luftkeimung aufgefasst werden konnten. Im übrigen wurde in diesen Kartoffeln in der Krankenhausapotheke kein Solanin gefunden; der Solaningehalt scheint demnach wohl doch nur gering gewesen zu sein.

Wenn Meyer in dem an den Keimen der Mutterkartoffeln ausgewachsenen ganz kleinen Kartöffelchen 0,052 pCt. Solanin fand, so erklärt sich der hohe Alkaloidgehalt einfach dadurch, dass diese kleinen Kartoffeln eben nur als Schale aufgefasst werden können. Es wird aber wohl niemand einfallen, die winzigen Kartöffelchen zu schälen und zu Esszwecken zu benutzen. Die grösseren werden sicherlich bedeutend kleinere Solaninwerte zeigen. v. Morgenstern fand als Maximum des Solaningehalts im Stadium der Halbreife bei Kartoffeln derselben Pflanze bei sehr kleinen Knollen 0,0364 pCt. und bei grösseren 0,0157 pCt. Solanin. Der Gehalt von 0,0364 pCt. stellt den von v. Morgenstern überhaupt gefundenen Höchstwert dar. Nehmen wir einmal an, dass wirklich diese Kartoffeln zu Esszwecken benutzt würden, so würde nach meinen früheren Ausführungen allein Dreiviertel des Solaningehalts im Durchschnitt in den Schalen sitzen, die geschälten Kartoffeln würden demnach etwa 0,009 pCt. Solanin enthalten, d. h. wenn wir die dosis toxica für Erwachsene mit 0,3—0,4 g Solanin annehmen, würden immerhin 3—4 kg dieser Kartoffeln nötig sein, um schwerere Vergiftungserscheinungen zu bewirken.

Husemann teilt in seinem Lehrbuch nur vereinzelte, zum Teil recht unglaubwürdige Vergiftungsfälle durch Genuss von unreifen oder schon keimenden Kartoffeln mit. Ich glaube, auf diese Fälle nicht näher eingehen zu brauchen, da einerseits durch die Untersuchungen von Wintgen keine Steigerung des Solaningehalts bei alten keimenden Kartoffeln eintritt und somit die Voraussetzung für eine Solaninvergiftung fortfällt, falls nicht gerade die Kartoffeln mit Schalen und Keimen gegessen werden, andererseits durch die obige Rechnung mit dem ungünstigsten Faktor eine Vergiftung durch noch nicht völlig ausgereifte Kartoffeln auf Grund ihres Solaningehalts zum mindesten sehr unwahrscheinlich wird. In der älteren Literatur finden sich ebenfalls mehrere Angaben über Erkrankungen nach längerem Gebrauch faulender oder kranker Kartoffeln. Einzelne Angaben, nach denen durch diese Kartoffeln Hydrops und Gangrän entstehen sollen, weist bereits Husemann zurück. Auch von einem grossen Teil der anderen mitgeteilten Krankheitsfälle hält Husemann es für sehr wahrscheinlich, dass es sich dabei nicht um chronische Vergiftungen, sondern um Inanition, bedingt durch den verschwindend kleinen Nahrungswert kranker Kartoffeln, gehandelt hat. Durch die neueren Untersuchungen wissen wir nun, dass bei kranken und faulenden Kartoffeln nie eine Steigerung, sondern im Gegenteil sehr häufig eine Herabsetzung des Solaningehalts eintritt, so dass bei den Erkrankungen dieser Art sicher nicht das Solanin in ätiologischen Betracht kommt.



Von Haaf[1]) finden wir noch eine weitere Massenerkrankung in Burgdorf beschrieben, die nach dem Genuss unreifer Kartoffeln entstanden sein soll, und bei der die Vergiftungssymptome auf eine Solaninintoxikation angeblich hindeuteten. Der daraufhin von Haaf in den Kartoffeln festgestellte Solaningehalt von 0,007 pCt. reicht nach unseren früheren Auseinandersetzungen nicht hin, um selbst nach Genuss einer grösseren Menge dieser Kartoffeln eine Solaninvergiftung hervorzurufen.

Aus neuerer Zeit teilt Pfuhl[2]) eine Massenerkrankung durch Kartoffeln mit. Ausser ähnlichen, wie bei den früheren Vergiftungen mitgeteilten Symptomen, in deren Vordergrund wieder die Magendarmerscheinungen stehen, berichtet Pfuhl noch Ikterus, Herpes labialis und Salivation. Die Erkrankung begann mit Schüttelfrost und Fieber bis 39,5°. In den gekochten und geschälten Kartoffeln wurde 0,24 pCt. Solanin nachgewiesen. Ein ganz enorm hoher Solaningehalt, der, sollte es sich doch nicht vielleicht um Untersuchungsfehler handeln, sicherlich eine schwere Solaninvergiftung bewirken könnte. Trotz der so überaus zahlreichen Solaninbestimmungen durch die verschiedenen Untersucher werden von keinem auch nur annähernd solche Höchstwerte gefunden. Pfuhl stellt mit 0,24 pCt. einen einfach ungewöhnlichen Rekord für den Solaningehalt einer sogar geschälten und gekochten Kartoffel auf, so dass diese Kartoffel in rohem, ungeschältem Zustande etwa 0,50—0,75 pCt. Solanin enthalten haben müsste. Das wäre ein Wert, der etwa 75 mal grösser wäre wie der von Wintgen auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen festgestellte Höchstwert von 0,0106 pCt. Solanin. Man ist aus diesem Grunde doch wohl berechtigt, dieser ganzen Massenerkrankung in Beziehung zur Solaninvergiftung sehr skeptisch entgegenzutreten.

Sogar noch aus neuester Zeit finden wir einen von Ring[3]) mitgeteilten Fall von Kartoffelvergiftung, den der Verfasser auf Solanin zurückführt; eine bakteriologische Untersuchung wurde bei dieser Vergiftung jedoch nicht ausgeführt. Ob eine Solaninbestimmung gemacht wurde, geht aus dem kurzen Referat nicht hervor. Ich wollte diesen Fall nur der Vollständigkeit halber anführen, irgendwelche Schlüsse für die Frage der Solaninvergiftung durch Kartoffelgenuss kann man natürlich daraus nicht ziehen.

Noch auf etwas möchte ich aufmerksam machen, das mir für die Frage der Kartoffelvergiftung durch Solanin recht wichtig erscheint. Das Solanin und zwar besonders in Form seiner Salze besitzt einen sehr unangenehmen, bitter kratzenden Geschmack, der sich bereits in kleinen Mengen bemerkbar macht. So besitzen nach Morgenstern die an der Luft grün gewordenen sehr solaninreichen Knollen in hohem Masse diesen kratzend-bitteren Geschmack. Auch noch von anderer Seite finden wir Angaben darüber, dass die Betreffenden bereits durch den üblen Ge-

---

1) Haaf, Schweizer Wochenschr. f. Pharm. 1863. Bd. 30. Zit. nach Husemann suppl. S. 55.

2) Pfuhl, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. S. 753.

3) Ring, C. A.: A Case of potato poisonning. Brit. med. Journ. 1909. Vol. 2. p. 1282. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie.



schmack der Knollen auf den hohen Solaningehalt aufmerksam geworden sind. So berichtet Vieth[1]), dass eine Kartoffelsuppe mehrere Stunden lang anhaltend bitter und kratzend schmeckte, die jedoch weiter keine Vergiftungserscheinungen bewirkte. Durch diesen üblen Geschmack aufmerksam gemacht untersuchte Vieth die zur Suppe benutzten Kartoffeln, die am Lichte grün geworden waren. In der grünen Schicht fand Vieth denn auch reichlich viel Solanin. Gerade diese Kartoffeln sind nach Morgenstern's Untersuchungen sehr solaninreich, dennoch traten nach Genuss dieser Kartoffeln keine Vergiftungssymptome auf, wohl aber wurden die Betreffenden durch den üblen Geschmack gewarnt. Wie Kassner[2]) berichtet, wurde er durch den höchst unangenehmen Geschmack von Kartoffeln darauf gebracht, diese zu untersuchen. Es handelte sich um verletzte Kartoffeln, die dann noch längere Zeit gelagert hatten. Kassner fand in diesen Kartoffeln deutlich Solanin; wie wir aus den späteren Untersuchungen von Morgenstern wissen, findet bei diesen verletzten, an der Luft gelagerten Kartoffeln tatsächlich eine Vermehrung des Solaningehalts um ein Viertel statt. Auch in diesem Fall findet sich ein ausgeprägt schlechter Geschmack, ohne dass die Solaninmenge bereits genügte, um Vergiftungserscheinungen zu veranlassen. Sollen nun Kartoffeln durch ihren Solaningehalt Intoxikationserscheinungen bewirken, so müssten diese demnach einen noch bedeutend übleren Geschmack besitzen, wie die Knollen in den vorigen Fällen, deren Genuss noch keine Vergiftungserscheinungen bewirkte. Es wäre demnach wohl anzunehmen, dass die vielen Soldaten bei den auf Solanin zurückgeführten Massenvergiftungen durch den intensiv bitteren, kratzenden Geschmack dieser angeblich so solaninreichen Kartoffeln aufmerksam geworden wären. Doch nichts davon findet sich in den mitgeteilten Fällen. Gerade durch den üblen Geschmack wird es so gut wie nie zu Vergiftungen, sei es durch Kartoffeln, sei es durch andere solaninhaltige Pflanzen, kommen, da die Betreffenden durch diesen Umstand rechtzeitig vor einem weiteren Genuss gewarnt werden.

Wenn wirklich Kartoffelvergiftungen auf Grund ihres Solaningehalts vorkommen sollten, so müssten wir gerade jetzt im Kriege diese zu beobachten die beste Gelegenheit haben. Denn wohl noch zu keiner Zeit sind, wie in den ersten Kriegsjahren, Kartoffeln — und wohl häufig auch von nicht einwandfreier Qualität — in so ausgedehntem Masse in grossen Volksschichten zur Ernährung benutzt worden. Dennoch finden sich gerade in den letzten Jahren weder in der Literatur Mitteilungen, noch sind mir sonstige Angaben hierüber zu Ohren gekommen, wonach irgendwelche Gesundheitsschädigung, die man als Wirkung unseres giftigen Alkaloids auffassen könnte, nach Genuss von Kartoffeln entstanden ist.

Wir sehen also, dass es von keiner Seite gelungen ist, den Beweis einer Solaninvergiftung durch Kartoffelgenuss zu erbringen. Ich möchte

1) Vieth, Neues Jahrbuch f. Pharm. Bd. 33. S. 79. Ref. Pharm. Jahresber. 1870. S. 85.

2) Kassner, Zeitschr. f. Spir.- u. Presshefe-Ind. 1890. Bd. 10. S. 330. Ref. Pharm. Jahresber. 1890. S. 174.



aus diesem Grunde, wie auch aus den früher angeführten Tatsachen den Schluss ziehen, dass eine Beziehung zwischen Kartoffelvergiftung und Solaningehalt nicht besteht.

3. Kartoffelvergiftungen durch bakterielle Ursache.

Wenn wir die Lyoner, sowie einen Teil der elsässischen Massenerkrankungen auf Kartoffelgenuss zurückführen wollen, so müssen wir auch bei dem allgemeinen Gebrauch dieses Nahrungsmittels gleiche Fälle in der Literatur finden können. Es gelingt denn tatsächlich auch leicht, eine ganze Reihe fast gleicher Massenvergiftungen durch Kartoffelgenuss zusammenzustellen. So hat Dieudonné[1]) beobachtet, dass im August in Würzburg 150 Personen 2 Stunden nach dem Genuss von Kartoffelsalat erkrankten. Die Symptome waren Kopfweh, Schwindelgefühl, Uebelkeit, heftiges mehrmaliges Erbrechen verbunden mit mehr oder weniger starkem Kollaps mit heftigen kolikartigen Leibschmerzen. Viele Kranke hatten Krämpfe in den unteren Extremitäten, besonders Wadenkrämpfe, sowie Frostgefühl. Temperatursteigerung war nicht vorhanden, der Puls war schwach, etwas beschleunigt, die normal weiten Pupillen reagierten träge. Der Krankheitsverlauf war gutartig, sämtliche Patienten erholten sich in einigen Tagen. Vergleicht man dieses Symptomenbild der Würzburger Massenerkrankung mit den von Cortial und Schmiedeberg beobachteten Vergiftungen, so muss man ohne weiteres die eklatante Aehnlichkeit der Krankheitsbilder zugeben. Und tatsächlich wird auch in den meisten toxikologischen Lehrbüchern diese Dieudonné'sche Massenerkrankung als Solaninvergiftung beschrieben. Das ist sie nun jedoch keineswegs. Es gelang nämlich, metallische Gifte und ebenso Solanin auszuschliessen. Der Solaningehalt der zum Salat verwendeten neuen Kartoffel betrug nur 0,0021 pCt. Wie wir aus unseren früheren Darlegungen wissen, kann ein derartiger Solaningehalt auf keinen Fall irgendwelche Gesundheitsschädigung bewirken. Dagegen fand sich in dem Salat bei der bakteriologischen Untersuchung Bact. proteus vulg., der sich im Tierversuch als giftig zeigte. Die Kartoffeln waren bereits am Tage zuvor gekocht, geschält und in Stücke geschnitten und wurden erst am anderen Vormittag zum Salat angerichtet. Bei der warmen Witterung war demnach eine Infektionsmöglichkeit mit reichlichem Bazillenwachstum gegeben. Ausserdem berichten Jacobitz und Kayser[2]) zum Schluss ihrer Arbeit über zwei Vergiftungen durch Kartoffelsalat. Im Hochsommer erkrankten bei einem Truppenteil des 14. Armeekorps 85 Mann 1—2 Stunden nach dem Mittagessen, das aus Erbsensuppe, Eiern und Kartoffelsalat bestanden hatte unter heftigen Leibschmerzen an einem in 1—5 Tagen ablaufenden Magendarmkatarrh, der bei einem Mann vorübergehend sehr schwere Erscheinungen bot. Die Erbsenkonserven wie die Eier waren einwandsfrei, ebenso fand sich bei der chemischen Untersuchung des Kartoffelsalats kein chemisch nachweisbares Gift, vor allem auch kein Solanin. Jedoch gelang es, bakterio-

1) Dieudonné, Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2288.
2) Jacobitz u. Kayser, Zentralbl. f. Bakt. Abtl. 1. Orig. Bd. 53. 1910. S. 377.



logisch aus allen Teilen des Kartoffelsalats in grossen Mengen Kolibakterien zu züchten, die vom Blutserum der Erkrankten in Verdünnung von 1 : 200 agglutiniert wurden. Auch in diesem Fall waren die Kartoffeln am Abend vorher bereits gekocht, geschält und in Scheiben geschnitten und erst am nächsten Vormittag als Salat zubereitet. Im zweiten Fall erkrankte die Familie eines Offiziers nach Genuss von Kartoffelsalat 6—7 Stunden nach der Mahlzeit an einem fieberhaften, etwa 12 Stunden anhaltenden Brechdurchfall. Chemisch waren in den Kartoffeln keine Gifte nachweisbar, jedoch gelang es, aus dem Salat Bac. Paratyphus B zu züchten, die vom Patientenserum in Verdünnung 1 : 100 agglutiniert wurden. Also auch in diesem Falle handelte es sich offenbar um Bakterientoxine.

Ferner wird von Bofinger und Dieterlen[1]) eine Massenvergiftung durch Kartoffelsalat mitgeteilt. Danach erkrankten in einer süddeutschen Garnison fast 300 Soldaten im Laufe von anderthalb Tagen. Die Krankheitserscheinungen bestanden in allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, vielfachem Erbrechen, bei den meisten Fällen in kolikartigen Leibschmerzen und starkem Durchfall; einzelne klagten über Schwindel und Kopfweh, ausserdem noch verschiedene über Halsschmerzen und Hustenreiz. Bei allen Erkrankten bestand mehr oder weniger hohes Fieber. Aus dem Stuhlgang der Erkrankten wurde ein Bakterium, das eine Mittelstellung zwischen Paratyphus B und Gärtnerbazillen einnahm, gezüchtet.

Bei einer kleinen Typhusepidemie konnten Hecker und Otto[2]) als gemeinsame Infektionsquelle einen Kartoffelsalat, der von den Erkrankten genossen war, feststellen. Die Kartoffeln waren am Tage zuvor gekocht und abgepellt und dabei wahrscheinlich von einer Kartoffelschälfrau, die noch nach 36 Jahren Bazillenträgerin war, infiziert. Einen ganz ähnlichen Fall berichten Schmiz und Kessler[3]). Auch hier entstand bei einem Dragonerregiment eine kleine Typhusepidemie nach Genuss von Kartoffelsalat, der stundenlang am warmen Herde gestanden hatte und den eine Frau, die scheinbar noch Bazillenträgerin war, zubereitet hatte. Ebenfalls Vergiftungen durch Kartoffelgenuss aus bakterieller Ursache bringt Savage[4]) in seinem Bericht, wie ich aus einem kurzen Referat entnehme. Die Arbeit im Original einzusehen, war mir leider nicht möglich.

Dass derartige bakterielle Infektionen durch Kartoffeln durchaus nicht so selten vorkommen, geht schon daraus hervor, dass Schröder und Weingaud[5]) besondere Vorschriften, maschinelle Einrichtungen sowie ein verändertes Kochverfahren angeben, um die Gefahr dieser

1) Bofinger u. Dieterlen, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1602.

2) Hecker u. Otto, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1909. H. 22. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 46. S. 225.

3) Schmiz u. Kessler, Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1324.

4) Savage, W. G., Food Reports. Nr. 18. London. 1913. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 61. S. 313.

5) Schröder u. Weingaud, Zeitschr. f. Krankenanstalten. 1912. Nr. 14. S. 214. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 54. 1912. S. 427.



Kartoffelvergiftungen, die namentlich bei einer Massenbeköstigung in Anstalten, Krankenhäusern und Kasernen droht, von vornherein zu beseitigen. Bereits v. Haselberg[1]) hat in einer Arbeit, die mir leider jedoch nicht zugänglich war, die Ansicht ausgesprochen, dass Kartoffeln nie durch ihren Solaningehalt Vergiftungen hervorrufen, sondern dass diese durch Toxine verschiedener Bakterien bedingt sind.

Schmiedeberg sagt am Schluss seiner Arbeit: „Dass es sich bei den Vergiftungen in Lyon und in Strassburg um ein ähnliches Gift gehandelt haben könnte wie bei den Fleisch-, Wurst-, Fisch-, Käse- und anderen ähnlichen Vergiftungen, dagegen sprechen auf das Entschiedenste die Symptome und vor allen Dingen der gutartige Ausgang dieser Massenerkrankungen". Zu dem gleichen Schluss kommt Harnack[2]), wenn er sagt: „Das gesamte Krankheitsbild der Kartoffelvergiftung stimmt allerdings in auffallender Weise mit dem der Fleischvergiftung überein, aber es fehlt an einer längeren Inkubationszeit und ausserdem ergibt sich eine ungleich günstigere Prognose".

Der Ansicht dieser beiden Autoren können wir auf keinen Fall beistimmen. Nach Erben[3]) bedingt die Infektiosität der Bazillen der Paratyphusgruppe für den Menschen und die Hitzebeständigkeit dieser Bakterientoxine wesentliche Unterschiede der einzelnen Krankheitsbilder. Bei den nur durch die Toxine verursachten Vergiftungen fällt eine Inkubationszeit naturgemäss fort, so dass es bereits kurze Zeit nach dem Genuss des Nahrungsmittels im wesentlichen zu den Symptomen einer Gastroenteritis kommt, die natürlich je nach den Umständen verschieden schwer verlaufen kann. Bei mehreren in der Literatur beschriebenen Erkrankungen durch Fleischvergiftungen finden wir einen durchaus gutartigen Verlauf; kein Krankheitsfall verlief tödlich. Nach einer bei Erben angeführten Statistik, in der jedoch Erkrankungen durch Toxine, reine Infektionsform sowie die Mischform (Intoxikation + Infektion) zusammengefasst sind, betrug die mittlere Mortalität von 30 Jahren (1866 bis 1898) doch immerhin nur 1,5 pCt. Ausserdem konnte auch bei den Kartoffelvergiftungen, die auf bakterielle Ursachen zurückgeführt werden, der durchaus gute Verlauf dieser Erkrankungen beobachtet werden.

So möchte ich die Frage der Kartoffelvergiftung dahin beantworten: Unter keinen Umständen kann der Solaningehalt der Kartoffeln Vergiftungen veranlassen; die durch Kartoffelgenuss entstehenden Vergiftungen sind wohl immer auf Bakterientoxine zurückzuführen.

4. Der Solaningehalt der Kartoffeln analog den Nahrungsmittelsaponinen.

Wenn wir auch gesehen haben, dass durch den Solaningehalt der Kartoffel niemals Vergiftungen auftreten können, so ist doch die Tatsache, dass sich in unserem wichtigsten Nahrungsmittel — wenn auch

1) v. Haselberg, Med. Klinik. 1909. Nr. 32. S. 1196. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 45. S. 240.

2) E. Harnack, Ueber Vergiftungen durch Speisekartoffeln. Halle. 1904.

3) Erben, Vergiftungen. Klin. Teil. II. Hälfte. Fleischgifte. S. 793—820.

nur in kleinen Mengen — ein giftiges glykosidisches Alkaloid findet, sehr bemerkenswert. Es drängt sich daher von selbst die Frage auf: Findet sich auch noch in anderen Pflanzen, die zur menschlichen Ernährung dienen, Solanin, und wie haben wir den Solaningehalt von Nahrungsmitteln aufzufassen? Ausser in den Kartoffeln findet sich unter den in Deutschland gebräuchlichen Nahrungsmitteln Solanin in den Tomaten, und zwar besonders, vielleicht sogar in toxischer Dosis, in den unreifen Früchten, doch haben wohl auch sicher die ausgereiften Paradiesäpfel einen kleinen Solaningehalt. Ausserdem bezeichnet Husemann[1]) von den Solanaceen als Nahrungsmitteln: die Eierpflanze, Sol. ovigerum Dun., ferner Sol. quitoense Lam. die Orange von Quitto, sowie Sol. esculentum Dun., Sol. Melongena L., Sol. flavescens, Sol. pseudoundatum, Sol. saponaceum, Sol. Blumei, sowie auf Java die sogenannten Terongs liefernden Solanumarten, endlich mehrere Arten Physalis, z. B. die Phys. peruviana, die Ananaskirsche. Wenn auch über diese Pflanzen keine Solaninbestimmungen bestehen, so findet sich doch das Solanin als Leitalkaloid in der Gattung Solanum so allgemein verbreitet, dass wir mindestens bei einem Teil der vorher genannten Pflanzen Solanin annehmen dürfen. Unter den brasilianischen Solanaceen fand Peckolt ebenfalls mehrere, die als Nahrungsmittel benutzt werden, und bei denen von ihm zum Teil ein Solaningehalt festgestellt wurde. So werden in Brasilien die jungen Blätter von Sol. nigrum und Sol. fultum als Gemüse genossen. Ebenfalls werden die Beeren von Solanum Peckolti Damm et Lösen, die einen Solaningehalt von 0,019 pCt. haben, gegessen. Die Beeren von Sol. ambrosiacum Velloz werden ebenfalls vom Volk genossen und wirken diuretisch. Wie Husemann nennt Peckolt auch Sol. Melongena L., in denen er allerdings kein Solanin finden konnte. Es ist jedoch wohl denkbar, dass diese Pflanze, wie die Tomate, zu verschiedener Jahreszeit verschieden zusammengesetzt ist. Wie unreife Tomaten, so könnten auch unreife Eierfrüchte solaninhaltig sein, während reife es nicht sind. Die Eierpflanze wird überall in den Tropen kultiviert und als Gemüse genossen. Ebenfalls hierher gehört, was Schulz in der Eulenburg'schen Realenzyklopädie über Sol. Dulcamara, das neben dem Saponin Dulcamarin Solanin enthält, mitteilt. Nach ihm ist das Kauen dieser Stengel als falsches Süssholz bei der Jugend im Rheinland weit verbreitet.

Wir finden also, dass so gut wie überall solaninhaltige Kost genossen wird. Wie nun Morgenstern durch seine Untersuchungen gezeigt hat, ist der Solaningehalt bei den Speisekartoffeln mit durchschnittlich 0,0125 pCt. am höchsten, während bei den gleichzeitig zu Ess- und Wirtschaftszwecken verwendeten Kartoffeln der Solaningehalt im Mittel 0,0115 pCt. und bei den Futterkartoffeln nur 0,0058 pCt. beträgt. Bereits Morgenstern weist auf diese auffällige Tatsache hin. Eigentlich sollte man doch annehmen, dass wir zur menschlichen Ernährung Kartoffelsorten mit möglichst kleinem Gehalt an diesen in grösseren Mengen und besonders in Form seiner Salze übelschmeckenden,

1) Husemann, Handbuch der Toxikologie. 1862. S. 458.



giftigen, alkaloiden Glykosids bevorzugen. Gerade das Gegenteil ist der Fall, wie Morgenstern's umfangreiche Untersuchungen zeigen. Es besteht bei uns geradezu das Verlangen nach einem bestimmten Solaningehalt in den Kartoffeln. Bei Esskartoffeln nimmt dieser nämlich den bei Futterkartoffeln auffallenden, uns nicht zusagenden faden Geschmack.

Nun hat Kobert[1]) gerade in der letzten Zeit durch eine Reihe von Veröffentlichungen den Beweis geführt, dass in einer grossen Zahl von Gewürzen und Gemüsen sich in kleineren Mengen Saponin findet, und dass das ganz allgemeine Verlangen nach saponinhaltigen Gemüsen besteht. Er hat daraufhin den Begriff der Genuss- und Nahrungsmittelsaponine in die Literatur eingeführt. Völlig die gleiche Beobachtung wie beim Saponin können wir nun auch bei dem der Saponingruppe toxikologisch so nahe verwandten Solanin machen.

Wenn wir nun sehen, dass in alltäglichen Nahrungsmitteln Solanin als normaler Bestandteil vorkommt, sind wir natürlich nicht mehr berechtigt, diese kleinen Solaninmengen als Giftstoff anzusehen. Anstatt giftig zu wirken, wird der Solaningehalt der Kartoffel sowie der anderen Gemüse vielmehr, ganz analog dem Verhalten von saponinhaltiger Kost, für den Organismus nützlich sein, indem er anregend auf die Peristaltik sowie die Darmsekretion wirkt. Ebenso verlangt unser Geschmak eine gewisse Solaninmenge als Gewürz. Der Solaningehalt der Kartoffeln ist somit als Genuss- und Nahrungsmittelsolanin aufzufassen.

III. Einige eigene Versuche.

1. Reaktionen des Solanins.

Das zu meinen Versuchen benutzte Solanin. hydrochlor., Solanidin und Solanein stammte von Merck-Darmstadt und war frisch bezogen. Zunächst stellte ich einige Reaktionen mit Solanin an. Es kam mir darauf an, mich über die Brauchbarkeit der einzelnen Reaktionen zu orientieren. Ich benutzte hierzu eine alkoholische Solanin. hydrochlor.-Lösung und zwar stets 1 ccm = 0,2 mg. Beim Unterschichten mit konz. Schwefelsäure trat sofort ein roter nach oben zu bläulicher Ring auf, beim Durchschütteln entstand eine hochrote Färbung. Tut man einen Tropfen einer 1proz. alkoholischen Furfurollösung zur oben beschriebenen Reaktion und schüttelt durch, so entsteht eine prachtvolle intensive Violettfärbung. 1 ccm = 0,2 mg Solaninhydrochlor mit konzentrierter Schwefelsäure und 1 Tropfen alkoholischer Thymollösung unterschichtet gibt einen braunen nach oben zu roten Ring, beim Durchschütteln tritt eine hellrote (ohne blau) Färbung ein; diese ist bedeutend intensiver als bei der einfachen Schwefelsäurereaktion. Spektroskopisch findet sich ein Absorptionsstreifen im Grün. Ein Zusatz von 1 Tropfen alko-

1) Kobert, Ueber die Klassifikation der Saponine vom ärztlichen Standpunkt aus. Riedel Arch. März 1914. S. 42. — Kobert, Ueber die Stellungnahme des Arztes in der Saponinfrage. Aerztl. Sachverständigen-Zeitung. 1915. Nr. 10. — Kobert, Chemische Industrie. 1916. Bd. 39. Nr. 7 u. 8. Ausserdem reiche Literaturangaben hierüber bei Blanchart, Diss. Rostock. 1914.



holischer Vanillinlösung 5proz., oder 1 Tropfen alkoholischer Benzaldehydlösung (1 Tropfen Benzaldehyd auf 1 ccm Alkohol) oder 1 Tropfen alkoholischer α-Naphthollösung zur konzentrierten Schwefelsäure geben keine Verbesserung der einfachen Schwefelsäurereaktion. Das Mandelin'sche Reagens (Vanillin-Ammonium frisch gelöst in konzentrierter Schwefelsäure) gibt mit 0,2 mg Solanin beim Unterschichten einen sehr schwachen violetten Ring, der beim Schütteln verschwindet. Hierauf wurden die gleichen Reaktionen mit alkoholischer Solanidinlösung angestellt. 1 ccm = 2 mg Solanidin gibt mit dem Mandelin'schen Reagens eine violette Färbung, dagegen versagt diese Reaktion bei einer Konzentration von 1 ccm = 0,2 mg Solanidin. Zu den folgenden Reaktionen wurde wieder stets 1 ccm = 0,2 mg alkoholischer Solanidinlösung genommen. Die Furfurolschwefelsäurereaktion gibt eine erst rote, dann violette intensive Färbung. Es findet sich spektroskopisch, dass die zweite Hälfte des Grüns nach rechts hin absorbiert wird. Ebenso gibt die Thymolschwefelsäurereaktion beim Durchschütteln eine schöne rosarote Färbung, spektroskopisch findet sich ein intensiver Streifen, das ganze Grün auslöschend. Beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht ein roter, nach oben zu blass violetter Ring, beim Durchschütteln eine schwache rosa Färbung. 1 Tropfen alkoholischer Benzaldehydlösung bzw. Vanillinlösung geben auch bei Solanidin keine charakteristischen Farbreaktionen. Wir sehen also, dass das Solanin wie das Solanidin ganz die gleichen Reaktionen geben, es wurde daher bei den folgenden Versuchen nur mit alkoholischer Solanidinlösung gearbeitet. Versetzt man 1 ccm = 2 mg Solanidin mit 1 ccm Kiliani I und unterschichtet mit einigen Tropfen Kiliani II, so entsteht ein intensiver blauroter (Farbe der Digitalisblüten) Ring an der Berührungszone mit der Schwefelsäure, ebenso gibt 0,2 mg Solanidin mit der Kiliani'schen Reaktion einen deutlichen Farbenring. Es findet sich ein starker Absorptionsstreifen im Rot. Bei der Missaghischen Reaktion entstand beim Eindampfen der Solanidinlösung mit einem Tropfen stark verdünnter Platinchloridlösung (2 Tropfen einer 10 proz. $PtCl_4$-Lösung auf 1 ccm Aqu. dest.) eine rotviolette Farbe, die in der Kälte verschwand, beim nochmaligen Erwärmen wieder auftrat. Selenschwefelsäure (0,3 selensaures Kalium + 8 ccm Aqu. dest. + 6 ccm konzentrierte Schwefelsäure) gibt mit alkoholischer Solanidinlösung selbst bei starker Konzentration keine Farbreaktion. Dampft man jedoch die Solaninlösung auf einem Uhrschälchen ein und löst den weissen Rückstand in etwas Selenschwefelsäure, so entsteht bei 2 mg ein ziemlich kräftiger himbeerroter Farbenton.

Es war nun von Interesse, die Schärfe der einzelnen Reaktionen untereinander zu prüfen. Meyer bezeichnet in seiner Arbeit die Selenschwefelsäure als die schärfste, und auch Baumert findet in diesem Reagens noch bei 0,03 mg Solanin einen deutlichen Ausfall. Bauer empfiehlt die ganz analoge Tellurschwefelsäure als die schärfste Reaktion. v. Rentelen[1]) macht über die Schärfe der einzelnen Reaktionen zum Solaninnachweis folgende Angaben: 0,000025 g Solanin und 0,00001 g

1) Meyer, Baumert, Bauer u. v. Rentelen a. a. O.



Solanidin geben noch eine Reaktion mit Selonschwefelsäure. Ebenso ist nach diesem Verfasser Alkoholschwefelsäure eine sehr empfindliche Reaktion, 0,00005 g Solanin wie Solanidin liessen diese Reaktion noch deutlich erkennen.

Ich verglich miteinander die Schärfe der Thymol-, Furfurolschwefelsäure, Kiliani'schen Reaktion, einfacher konzentrierter Schwefelsäure, der Missaghi'schen Reaktion, sowie der Selenschwefelsäure. Die Empfindlichkeit wurde nur mit alkoholischer Solanidinlösung geprüft, da durch die wässerigen Solanin- wie Solaneinlösungen die Reaktion durch die entstehende Trübung unklar wurde. Bei 1 ccm = 0,25 mg Solanidin entstanden sämtliche Reaktionen in der charakteristischen Farbe gleich deutlich. Bei 1 ccm = 0,25 mg Solanidin (Verdünnung 1 : 4000) entstand bei der Kiliani'schen Reaktion ein schwacher Farbenring, bei konzentrierter Schwefelsäure ein anfangs grünlicher Ring, der dann nach oben in einiger Zeit deutlich rot wurde, nach dem Durchschütteln eine nicht sehr starke gelbrote Färbung. Die Thymol- und die Furfurolreaktion gaben nach dem Durchschütteln gut erkennbare typische Farben. Mit Selenschwefelsäure enstand eine nicht starke himbeerrote Farbe. Die Missaghi'sche Reaktion ist bereits negativ. Bei 1 ccm = 0,125 mg Solanidin (Verdünnung 1 : 8000) ist auch die Kiliani'sche Reaktion negativ. Konzentrierte Schwefelsäure zeigt einen undeutlichen, schwer erkennbaren Ring, während Thymol und Furfurol eine deutliche Reaktion in typischer Farbe geben. Die Selenschwefelsäurereaktion ist ebenfalls noch deutlich erkennbar. Bei 1 ccm = 0,06 mg Solanidin (Verdünnung 1 : 16000) geben Thymolschwefelsäure sowie konzentrierte Schwefelsäure allein keine Reaktion mehr, während Furfurolschwefelsäure einen deutlich blauen Ring gibt, auch nach dem Durchschütteln findet sich eine schwache blauviolette Färbung. Eine Kontrollreaktion mit 1 ccm reinem 96 proz. Alkohol, also ohne Solanidin, gibt ebenfalls eine schwache blauviolette Farbe. Furfurol gibt somit für sich schon mit Alkohol und Schwefelsäure eine Farbreaktion, doch ist es ein deutlich anderes Blau, mehr ins Violette, während mit Solanin ein kräftiger dunkelblauer, tiefer und satter Farbenton entsteht. Es kann an einer Verunreinigung des Alkohols liegen, oder aber, was viel wahrscheinlicher ist, hat sich das Furfurol durch das Licht teilweise zersetzt. Zum mindesten ist bei dieser Reaktion eine gewisse Vorsicht geboten. Die Selenschwefelsäure gibt noch mit 0,03 mg Solanidin eine gegen weissen Untergrund noch erkennbare Rotfärbung, auch bei 0,015 mg Solanidin findet sich noch eine minimale Rotfärbung angedeutet. Prüft man die Thymolschwefelsäure unter den gleichen Bedingungen wie die Selenschwefelsäure, also Verdunsten und Aufnehmen des Rückstandes, so findet man beide Reaktionen gleich scharf. Bei 0,03 mg Solanidin ist auch bei der Thymolreaktion ein rötlicher Farbenton gegen hellen Untergrund noch erkennbar. Bei 0,015 mg Solanidin ist bei Thymolschwefelsäure ebenfalls eine minimale Rotfärbung wahrzunehmen. Bei der Ausführung dieser Reaktion muss 1 Tropfen alkoholischer Thymollösung und die konzentrierte Schwefelsäure getrennt auf den Rückstand gebracht werden. Wir sehen also daraus, dass die Selen- und die Thymolschwefelsäurereaktionen die

schärfsten sind. Durch das Eindampfen werden sie etwas umständlicher, dafür ist es gleichgültig, ob man Solanin in alkoholischer oder wässeriger Lösung nachzuweisen hat. Bei meinen späteren Untersuchungen bin ich mit den einfacheren und schnelleren Furfurol- und Thymolreaktionen fast immer ausgekommen, besonders wenn es sich um den Nachweis in alkoholischer oder ätherischer Lösung handelte. Für den gerichtlichen Nachweis kann die Haltbarkeit der Farbreaktionen von Wichtigkeit werden. Während die Selenschwefelsäurereaktion nach kurzer Zeit eine schmutzige Färbung aufwies, zeigten die anderen Reaktionen auch nach 18 Stunden typische Farben bei den Ringreaktionen.

Solaninum hydrochloricum löst sich leicht in Wasser, bei geringem Alkaliüberschuss, der noch nicht durch Lackmus wohl aber durch Methylrotpapier angezeigt wird, fällt das Solanin aus. Beim Ausschütteln mit Amyl- oder Isobutylalkohol verschwindet die Trübung in der Lösung; das Solanin findet sich in dem oben sich absetzenden Alkohol. Da nun aber der Amyl- wie der Isobutylalkohol allein mit der Furfurol-, Thymol-, Kiliani'schen und Schwefelsäurereaktion intensive rotbraune bis dunkelbraune Farbentöne geben, lässt sich eventuell darin enthaltenes Solanin nur nach Verdunsten mit der Selenschwefelsäureaktion nachweisen. Auf diese Weise gelang es, das Solanin noch in einer Lösung 2 ccm = 0,5 mg (Verdünnung 1 : 4000) durch alkalisches Ausschütteln nachzuweisen.

Zerkocht man eine wässerige Solaninchloridlösung mit verdünnter Mineralsäure, so trübt sich die Lösung, und es finden sich in ihr die Fehling'sche Lösung reduzierende Stoffe. Es hat sich also Zucker und Solanidin gebildet. Filtriert man diese Lösung, so bleibt das Solanidin auf dem Filter zurück. Wäscht man das Filter mit Aether aus, so geht das Solanidin in Lösung und kann im Aether mit den Spezialreaktionen nachgewiesen werden. Da das essigsaure Aethyl ein vorzügliches Lösungsmittel für die Sapogenine bildet, wurde auch die Löslichkeit des Solanidins mit diesen geprüft. Es fand sich nun, dass wir in dem essigsauen Aethyl ein sehr gutes Lösungsmittel für das Solanidin haben, während das Solanin in dem Essigäther völlig unlöslich ist. Wir haben also in dem essigsauren Aethyl ebenso wie im Aether ein Mittel, um Solanin und Solanidin von einander zu trennen. Bei der Prüfung des Aethylessigs allein mit den einzelnen Solaninfarbreaktionen fand sich, dass Essigäther mit Furfurol- und Thymolschwefelsäure eigene Farben gibt, während es mit dem Kiliani'schen Reagens und mit konzentrierter Schwefelsäure klar bleibt. Zum Nachweis von Solanin in essigsaurem Aethyl sind also nur diese beiden letzten Reaktionen sowie die Selenschwefelsäure brauchbar.

2. Hämolyse durch Solanin.

Die von Perles gefundene Hämolyse durch Solanin beruht ebenso wie die Saponinhämolyse auf einem Austritt von Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen, wobei Stroma und Kern (bei kernhaltigen Blutzellen) erhalten bleiben, während eine andere Gruppe von hämolytischen



Giften[1]), wie die gallensauren Salze, die Laugen und die Seifen die Blutkörperchen restlos auflöst. Nach Kobert[2]) bewirkt das Solanin bei einer 2 proz. Rinderblutaufschwemmung noch komplette Hämolyse bei einer Verdünnung von 1 : 8000. Nachdem Hédon[3]) darauf hingewiesen hatte, dass das Solanin ebenso wie die Saponine auf serumfreie Blutkörperchen stärker lösend wirkt, hat Ransom[4]) gezeigt, dass das im Blutserum enthaltene Cholesterin diese Schutzwirkung ausübt. Der Mechanismus der Saponin- und analog wohl auch der Solaninhämolyse beruht nach Ransom auf einer Bindung der Saponine bzw. des Solanins mit dem Cholesterin der roten Blutkörperchen. Dass von chemischer Seite die Darstellung eines Solanincholesterids, wie eines Solaninphytosterids gelungen ist, erwähnte ich bereits an anderer Stelle. Dagegen ist Pascucci[5]), nach dem die Stromata der roten Blutkörperchen ausser aus Cholesterin hauptsächlich aus Lecithin bestehen, der Ansicht, dass für die Saponinhämolyse der roten Blutkörperchen auch das Lecithin von Bedeutung ist. Mir ist zwar nichts darüber bekannt, ob das Solanin mit Lecithin eine Verbindung eingeht, wie Kobert[6]) dies für die Saponine hat zeigen können, doch möchte ich dieses bei dem sonst analogen Verhalten dieser beiden Glykoside annehmen. Besonders Meyer[7]) bekämpft die Ansicht Ransom's, nach der die Hämolyse der roten Blutkörperchen durch Bildung von Saponincholesterid zustande kommt; vielmehr kommt er auf Grund zahlreicher Versuche zu dem Schluss, dass der eigentliche Angriffspunkt des Saponins im Lecithin zu suchen ist, während dem Cholesterin vielmehr eine Schutzwirkung zukommt. Kobert[8]) stellt sich in dieser Frage auf diesen letzten Standpunkt. Aller Wahrscheinlichkeit nach haben wir bei der Solaninhämolyse die gleichen Verhältnisse. Walbum[9]) zeigte, dass die entgiftende Wirkung des Cholesterins auf Saponin in kolloidaler Suspension bedeutend stärker ist als in einfacher Aufschwemmung. Wird die Hydroxylgruppe im Cholesterin durch eine andere Gruppe ersetzt, so wird seine Bindungsfähigkeit gegenüber Solanin wie Saponin völlig aufgehoben. Ebenfalls auf einer Zustandsänderung der Zelllipoide beruht die von Loeb[10]) beobachtete Entwicklungserregung unbefruchteter Annilideneier durch Saponin und Solanin. Fühner und

1) Neufeld u. Händel, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 28. 1908. S. 572. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. S. 824.

2) Kobert, Kompendium d. Toxikologie. 5. Aufl. S. 199.

3) Hédon, Comptes rendus de la soc. biologie. 1900. S. 171.

4) Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 194.

5) Pascucci, Hofmeister's Beiträge. Bd. 6. 1905. S. 543.

6) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904. S. 50.

7) K. Meyer, Hofmeister's Beiträge. Bd. 11. H. 10. S. 357. Zentralbl. f. Phys. 1908. Bd. 22. S. 482.

8) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. Bd. 2. T. 2. S. 744. Saponinsubstanzen.

9) Walbum, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. Bd. 7. 1910. S. 544. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 49. S. 2.

10) Loeb, Arch. f. d. gesamte Physiologie (Pflüger). 1908. Bd. 122. S. 448.



Grab[1]) fanden bei ihren Mischhämolysen zwischen Solaninhydrochlorid und Alkohol, Choralhydrat und Essigsäure eine starke Abschwächung der hämolytischen Wirkung. Ueber eine Entgiftung des Solanins durch Kohlensäure berichten Hausmann und Wozasek[2]). Nach ihnen gelingt es durch Einleiten von Kohlensäure Solanin in Wasser in Lösung zu bringen, hierdurch wird jedoch die hämolytische Wirkung des Solanins aufgehoben. Nach Vertreiben der Kohlensäure durch Luft stellt sich die hämolytische Wirkung des Solanins wieder ein. Ebenso wird Solaninhydrochlorid und Solanincitrat, dagegen nicht Sapotoxin durch Kohlensäure entgiftet. Auch hier tritt nach Vertreiben der Kohlensäure durch Luft wieder Hämolyse ein. Auf diese Versuchsergebnisse werde ich später näher eingehen.

Bei meinen eigenen zahlreichen hämolytischen Versuchen mit Solanin und Solanein kam es mir darauf an, bei verschiedenen Blutarten die Solaninverdünnung festzustellen, bei der noch komplette Hämolyse auftrat. Besonders wollte ich mir darüber Klarheit verschaffen, ob wir in der Hämolyse ein Mittel haben, um annähernd genau den Solaningehalt einer Lösung quantitativ zu bestimmen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass in eine Reihe von Reagenzgläsern je 5 ccm physiologische Kochsalzlösung mit fallenden Mengen Solanin bzw. Solanein eingefüllt wurde, und dann zu jedem Glas entweder 2 Tropfen defibriniertes Blut oder 1 Tropfen serumfreie Blutkörperchen gebracht wurde. Zu jedem Versuch wurde selbstverständlich immer eine Kontrolle, die nur 5 ccm Kochsalzlösung (0,9 pCt.) und Blut enthielt, angesetzt. Die Gläser wurden einmal umgeschüttelt und dann bei Stubentemperatur stehen gelassen. Nach 18—24 Stunden wurde abgelesen, doch zeigte sich in den Fällen, wo komplette Hämolyse durch Solanin eintrat, diese schon spätestens nach 15 Minuten. Zum Einfüllen des Blutes wurde stets die gleiche Tropfpipette benutzt, damit die Tropfengrösse möglichst konstant war. Wie ich wiederholt feststellte, gingen von Menschenblut 20 dieser Tropfen auf 1 ccm, so dass wir somit in den 5 ccm phys. Kochsalzlösung annähernd eine 2 proz. Blutaufschwemmung hatten.

Von meinen zahlreichen hämolytischen Versuchen bringe ich einen typischen Versuch, um daran die Anordnung zu zeigen. Und zwar wählte ich einen mit Menschenblut (Plazentarblut), da ich dieses später fast ausschliesslich für meine quantitativen hämolytischen Bestimmungen benutzte.

Hämolytischer Versuch 23.
Menschenblut frisch mit Solaninhydrochlorid.

5 ccm enthalten	Blutzusatz	Hämolyse	Verdünnung
I. 1,0 mg		fast sofort	1 : 5000
II. 0,5 „		5^{17} c	1 : 10000
III. 0,4 „		5^{20} c	1 : 12500
IV. 0,3 „	5^{11}	partiell	1 : 16667
V. 0,2 „		—	1 : 25000
VI. 0,1 „		—	1 : 50000
VII. NaCl. phys. Ktr.		—	—

1) Führer und Grab, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 69. S. 348.
2) Hausmann u. Wozasek, Zentralbl. f. Physiologie. 1906. Bd. 20. Lit. S. 304.

Menschenblut wird von Solanin hydrochlor. noch in einer Verdünnung von 1 : 12500 komplett hämolysiert. Nach 18 Stunden haben sich bei Röhrchen V, VI und VII die Blutkörperchen am Boden abgesetzt, die darüberstehende Kochsalzlösung ist wasserklar. Bei 0,3 mg findet sich ebenfalls ein Bodensatz, doch ist die darüberstehende Kochsalzlösung lackfarben.

Nach dem Muster dieses Versuches, zum Teil auch mit anderen Solaninmengen, stellte ich hämolytische Versuche mit Solanin und Solanein bei verschiedenen Blutarten an. Es würde zu weit führen, wenn ich diese im einzelnen genau beschreiben und aufführen wollte. Ich lasse daher anschliessend nur eine Tabelle der Ergebnisse folgen, aus der die Wirksamkeit des Solanins auf die einzelnen Blutarten hervorgeht, und zwar ist die Verdünnung angegeben, bei der noch völlige Hämolyse eintritt. Auf einzelne Versuchsreihen, die ich ausgeschlossen habe, werde ich später eingehen. Wenn auch die hämolytische Wirkung gegenüber den einzelnen Blutarten — z. B. Menschenblut — kleine Schwankungen aufweist, besonders die Zeit für den Eintritt der kompletten Hämolyse bei einer bestimmten Verdünnung zwischen wenigen Minuten und einer Viertelstunde wechselt, so haben wir doch in der Hämolyse ein recht brauchbares Mittel, um uns durch die recht konstante Wirksamkeit den einzelnen Blutarten gegenüber über eine Solaninmenge in einer Lösung Aufschluss zu verschaffen.

Solanin.

Die folgenden etwa 1 proz. Blutkörperchenaufschwemmungen bzw. 2 proz. Blutarten		werden noch völlig hämolysiert bei
Hammelblutkörperchen	alt	1 : 25000
"	frisch	1 : 16600
Rinderblut	"	1 : 16667
Kälberblut	"	1 : 16667
Hundeblut	"	1 : 16667
Schweineblut	"	1 : 16667
Menschenblut	"	1 : 12500

Solanein.

Die folgenden etwa 1 proz. Blutkörperchenaufschwemmungen bzw. 2 proz. Blutarten		werden noch völlig hämolysiert bei
Hammelblutkörperchen	alt	1 : 25000
"	frisch	1 : 25000
Hammelblut	"	1 : 16667
Rinderblut	alt	1 : 25000
Kaninchenblut	frisch	1 : 16667
Hundeblut	"	1 : 16667
Kalbsblut	"	1 : 12500
Menschenblut	"	1 : 12500

Die Versuche zeigen, dass serumfreie Hammelblutkörperchen gegen die Hämolyse empfindlicher sind als Hammelblut. Aelteres Blut ist ebenfalls weniger resistent gegen die Zytolyse wie frisches. Die einzelnen Blutarten zeigen nur geringe Unterschiede in der Empfindlichkeit,



doch ist es selbstverständlich, dass bei meiner Versuchsanordnung keine exakten Werte für die einzelnen Blutarten festgelegt werden konnten, da einerseits auch nach einmaligem Durchschütteln des Blutes die Menge des Serums und der Blutkörperchen im Tropfen nie gleich sein wird, andererseits durch die verschiedene Viskosität der einzelnen Blutarten die Tropfengrösse wechseln wird.

Zum Eintritt kompletter Hämolyse waren für die einzelnen Blutarten recht konstante Mengen von Solanin nötig. So wurde Menschenblut (Plazentarblut) eigentlich regelmässig komplett hämolysiert, wenn in 5 ccm 0,4 mg Solanin enthalten waren. Auch Bachrach und Grafe[1]) fanden, dass der hämolytische Titer für Solanin den einzelnen Blutkörperchen gegenüber konstant ist. Wir können daher durch die Methode der Hämolyse eine recht brauchbare quantitative Bestimmung eines Solaningehalts einer Lösung anstellen. Für Solanin wie Solanein finden wir annähernd die gleiche hämolytische Wirkung, kleine Verschiedenheiten bei den einzelnen Blutarten erklären sich zum Teil daraus, dass für die beiden Versuchsgruppen nicht immer gleich frisches Blut vorhanden war. Während mir das Solanin als Chloridsalz zur Verfügung stand, musste ich das Solanein erst selbst durch Salzsäure in ein wasserlösliches Salz überführen. Gelingt es nun nicht, diese Lösung ganz exakt zu neutralisieren, so entsteht, wie ich an anderer Stelle zeigen werde, daraus eine schwere Fehlerquelle bei den hämolytischen Versuchen, da durch einen geringen Säureüberschuss die Hämolyse gehemmt wird, während durch einen kleinen Alkaliüberschuss die hämolytische Wirkung des Alkaloids verstärkt wird. Durch diesen Umstand wurde die Verwertung mehrerer Versuche unmöglich.

Noch auf eine andere Fehlerquelle bei Solaninhämolysen möchte ich aufmerksam machen. Zum hämolytischen Versuch 48 und 50 benutzte ich eine etwa 2 Wochen alte Solaninlösung, die eine feine flockige Trübung aufwies. Mit der nicht filtrierten Lösung wurden Proben von 1 mg bis 0,1 mg angesetzt. Das zugesetzte Hammelblut zeigte bei keiner Verdünnung Hämolyse, die Hammelblutkörperchen waren nur bei den beiden stärksten Konzentrationen wenig hämolysiert. Die Lösung wurde darauf filtriert und das Filter chemisch untersucht. Im Aetherauszug fand sich Solanidin. Es war also in der älteren Lösung zu einer Spaltung des Solanins gekommen, vielleicht durch Einwirkung des Lichts, wahrscheinlich aber durch Bakterien. In dieselbe Flasche wurde nach gewöhnlicher Reinigung eine frische Solaninlösung gefüllt, die bereits schon nach zwei Tagen durch Abspaltung von Solanidin für hämolytische Versuche unbrauchbar wurde. Dieses Verderben von Solaninlösungen habe ich später häufiger Gelegenheit gehabt zu beobachten. Eine bakteriologische Untersuchung wurde leider nicht angestellt.

Noch auf eine andere interessante Tatsache möchte ich hinweisen. Im Laufe meiner etwa 3 Monate dauernden Versuche konnte ich beobachten, dass die hämolytische Wirkung des von Merck kürzlich frisch bezogenen

1) Bachrach und Grafe, Arch. f. Hygiene. Bd. 70. 1909. S. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 44. S. 553.



Solaninhydrochlorid bedeutend abnahm. Eine ganz frisch hergestellte Lösung von Solaninchlorid wurde in fallenden Mengen mit frischem Plazentarblut angesetzt. Es zeigte sich nirgends komplette Hämolyse, ebenso wurden frische Hammelblutkörperchen nur in einer Verdünnung von 1 : 5000 (normal 1 : 16667) komplett hämolysiert. Filtriert man die Solaninlösung, so war die hämolytische Wirkung fast aufgehoben. In dem Filter, der 3 mal mit Wasser ausgewaschen wurde, fand sich chemisch Solanin. Das Solaninchlorid hatte sich demnach, obgleich es in dunkler Flasche in Substanz aufbewahrt wurde, teilweise zersetzt. Wenn es sich nur um eine einfache Abspaltung der Chlorwasserstoffsäure handelte, so hätte das Solanin in Gegenwart von freier Salzsäure wieder in Lösung gehen müssen. Nach exakter Neutralisation mit Phenolphthalein als Indikator, das bei starker Verdünnung, wie ich durch Kontrollversuche fand, ohne Einfluss auf die Hämolyse ist, hätte die Solaninlösung die gleiche hämolytische Wirksamkeit wie früher haben müssen. Dies gelang jedoch nicht, auch in einer Verdünnung von 1 : 5000 fand mit Plazentarblut keine komplette Hämolyse hierauf statt. Es müssen also noch andere chemische Veränderungen mit dem Solaninhydrochlorid vorgegangen sein, für die ich keine Erklärung weiss. Wenn durch längeres Lagern bei dem Solaninchlorid Veränderungen eintreten, die seine hämolysierende Kraft stark herabsetzen, so musste man das Gleiche auch bei einem über 20 Jahre alten noch aus Dorpat stammenden, in Substanz aufgehobenen Solaninchlorid feststellen können. In der Tat fand sich bei diesem eine noch bedeutendere Herabsetzung der blutauflösenden Wirkung, auch hier konnte nach Filtration der Lösung Solanin im Filter nachgewiesen werden, auch hier gelang es nicht, nach erneutem Salzsäurezusatz die hämolytische Wirksamkeit zu erhöhen.

3. Ueber die hämolytische Kraft des Solanins nach Zusatz von überschüssiger Säure und Alkali.

Bei einem hämolytischen Versuch mit Solanein, das ich durch einen geringen Salzsäurezusatz in Lösung gebracht hatte, fand ich eine auffällige Tatsache. Bei den stärkeren Konzentrationen (4 mg bis 1 mg) fand sich nach kurzer Agglutination eine braune Hämolyse durch Hämatinbildung. In den schwächeren Konzentrationen 0,5 mg bis 0,3 mg Solanein, bei denen sonst noch prompte Hämolyse auftrat, kam es auch nach Stunden zu keiner Hämolyse. Bei den schwächeren Konzentrationen war der überschüssige Säuregehalt, der sich mit Methylrotpapier fand, 10 mal verdünnt. Es lag nahe, diese Veränderungen auf den überschüssigen Säuregehalt zurückzuführen. Um den Einfluss der freien Säure bei der Hämolyse kennen zu lernen, stellte ich zahlreiche Versuche mit Solanin und Solanein bei den verschiedenen Blutarten an. Im folgenden bringe ich einen typischen Versuch dieser Art.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die anfangs beobachteten Veränderungen auf Säurewirkung beruhen. Ein kleiner Säureüberschuss hemmt bei Solanin wie bei Solanein die Hämolyse sämtlicher untersuchter Blutarten (Hundeblut, Rinderblut, Hammelblut-Hammelblutkörperchen, Menschenblut). Es tritt eine kurz andauernde



Agglutination ein, so dass es gelingt, die Blutkörperchen auf einem vorher nicht angefeuchteten Filter zurückzuhalten. Durch einige weitere Versuche liess sich zeigen, dass wie bei Salzsäure durch kleine Mengen Schwefelsäure (1 bis 3 ccm $^1/_{100}$ n H_2SO_4 auf 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung) die gleichen Veränderungen bei der Hämolyse eintreten. Nach einiger Zeit entsteht durch die Mengen Säurezusatz eine Säurehämolyse mit Hämatinbildung.

Hämolytischer Versuch 27.

Mehrere Tage altes Hundeblut mit Solaninhydrochlorid und steigendem überschüssigem Säuregehalt.

5 ccm enthalten	Blutzusatz	Veränderung
I. 2 mg Solanein + 3 ccm phys. NaCl	10^{30}	10^{34} komplette Hämolyse
II. 2 mg Solanein 1 ccm $^1/_{100}$ n HCl 2 „ phys. NaCl		Nach 4 Stunden noch keine Hämolyse, keine sichtbaren Veränderungen des Blutes
III. 2 mg Solanein 2 ccm $^1/_{100}$ n HCl 1 „ phys. NaCl		Partielle Agglutination. Filtrat blutfarben. Auf dem Filter Blutkörperchen zurückgehalten
IV. 2 mg Solanein 3 ccm $^1/_{100}$ n HCl		Totale Agglutination. Filtrat fast klar.
V. Phys. NaCl-Kontrolle		—
VI. 5 ccm $^1/_{100}$ n HCl		Nach 10 Minuten tritt Hämolyse mit Braunfärbung ein

Wie durch eine weitere Reihe von Versuchen gezeigt werden konnte, gelingt es, diejenige Säure zu finden (1 bis 3 ccm $^1/_{500}$ n HCl oder H_2SO_4), bei der in Gegenwart von Solanin bzw. Solanein, die in wenigen Minuten allein eine komplette Hämolyse bedingen würden, die Blutkörperchen nach kurzer partieller Agglutination noch stundenlang in der Lösung suspendiert bleiben, so dass die hämolytische Wirkung des Solanins völlig aufgehoben ist.

Es fragt sich nun, ob die Agglutination durch Zusammenwirken von Solanin und freier Säure bedingt wird. Es zeigt sich durch eine weitere Versuchsreihe, dass diese Agglutination der roten Blutkörperchen eine reine Säurewirkung vorstellt. Ein Zusatz von 1—3 ccm $^1/_{100}$ n HCl zu einer 2 proz. Blutaufschwemmung bewirkt eine fast sofortige Agglutination. Die Blutkörperchen werden auf dem Filter zurückgehalten. Das Filtrat war klar. Die Agglutination dauert nur ganz kurze Zeit, so dass es häufiger nicht gelingt, Blutkörperchen und physikalische Kochsalzlösung durch Filtrieren zu trennen, da entweder zu früh filtriert wird oder aber bereits eine Säurehämolyse eingetreten ist. So gelingt es bei Hammelblutkörperchen fast nie, diesen richtigen Moment abzupassen, da die Blutkörperchen infolge der fehlenden Alkaleszenz des Serums äusserst empfindlich gegen die Säurewirkung sind. Wahrscheinlich erklärt sich durch diese auf Säurewirkung beruhende Agglutination die Hemmung der Solaninhämolyse in Gegenwart von kleinen Mengen freier Säure.

Durch diese Versuche findet die von Hausmann und Wozasek beschriebene angebliche Entgiftung des Solanins durch Kohlensäure ihre Erklärung. Es handelt sich auch in diesem



Fall einfach nur um eine Wirkung der freien Säure. Ich habe ebenfalls nach Einleiten von Kohlensäure in eine Solaninlösung, 5 ccm = 2 mg, die stundenlange Hemmung der Hämolyse beobachten können. Nach etwa 3 Stunden trat eine Säurehämolyse mit Hämatinbildung ein. Ebenfalls kann ich bestätigen, dass durch Einleiten von Kohlensäure Solanin in Wasser in Lösung gebracht wird. Aller Wahrscheinlichkeit nach bildet sich ein Solaninkarbonat, das wasserlöslich ist.

Es lag nun nahe, ebenfalls den Einfluss von freiem Alkali auf die Hämolyse zu untersuchen. Es wurde zunächst das Verhalten stark verdünnter Natronlauge allein gegen Blut geprüft. Ein Zusatz von Alkali zu einer Blutaufschwemmung bewirkt keine Agglutination, auch ist die hämolysierende Wirkung von stark verdünnter Natronlauge bei weitem nicht so kräftig wie die gleiche Menge $^1/_{100}$ n HCl · 1 ccm $^1/_{50}$ n NaOH sowie 2 ccm $^1/_{100}$ n NaOH brachten 5 ccm einer 2 proz. Blutaufschwemmung erst im Laufe einer Stunde zur Hämolyse. Noch kleinere Mengen von Natronlauge bewirken überhaupt keine Hämolyse mehr. Es wurden nun hämolytische Versuche mit Solanin und Alkalimengen angesetzt, die für sich allein keine Hämolyse mehr bewirkten. Nur bei 0,2 mg Solanin und 1 ccm $^1/_{100}$ n NaOH, beides Grössen, die bereits nahe an der hämolytischen Grenze liegen, fand sich nach 40 Minuten komplette Hämolyse. Ein geringer Alkaliüberschuss wirkt demnach bei der Solaninhämolyse bei weitem nicht so störend wie ein gleicher Ueberschuss an freier Säure. Immerhin kann man sagen, dass die hämolysierende Wirkung des Solanins, wie zu erwarten war, schon durch einen geringen Alkaliüberschuss verstärkt wird, da Alkalien eben an sich hämolytisch wirken. Wir sehen also, dass durch einen geringen Säureüberschuss die Solaninhämolyse gehemmt wird, während durch einen geringen Alkaliüberschuss die hämolytische Wirkung des Solanins vergrössert wird.

Nachdem ich bereits diese Versuche abgeschlossen hatte, fand ich in der Literatur Angaben darüber, dass das Verhalten von Säure und Alkali bei der Solaninhämolyse bereits bekannt war. Doch ist scheinbar dieses Verhalten nicht allgemein bekannt geworden. Als erster hat Pohl[1]) die antitoxische Wirkung des sauren Phosphats gegenüber der hämolytischen Kraft des Solanins beschrieben. Bald darauf berichtet Hédon[2]) in seiner Arbeit über die schützende Wirkung des Serums bei der Solaninhämolyse folgendes: „Que non seulement les sels acides, mais aussi les acides libres à très faibles doses protègent les globules contre la solanine". Ebenso findet Hédon, dass durch freies Alkali oder durch basische Salze die Solaninhämolyse begünstigt wird. Zu demselben Ergebnis gelangt Bashford[3]), der mit steigenden Mengen

1) J. Pohl, Ueber Blutimmunität. Arch. internat. de Pharmacodynamie. 1900 Vol. 7 u. 1901 Vol. 8. p. 438.

2) Hédon, Comptes rendus de la société de Biologie. 1900. Vol. 52. p. 771 u. Arch. internat. de Pharmacodynamie. 1901. p. 381.

3) Bashford, Ueber Blutimmunität. Arch. internat. de Pharmacodynamie. 1901. p. 101.

$^{1}/_{1000}$ n HCl seine Versuche an serumfreiem Blut anstellte. Diese Schutzkraft durch Säuren, die wir bei der Solaninhämolyse finden, konnte von Bashford nicht für das Saponin, Zyklamin uud Digitalin beobachtet werden. Gleichfalls konnte von diesem Autor die Erhöhung der toxischen Kraft des Solaninhydrochlorids durch Alkalien bestätigt werden. Bashford meint, dieses Verhalten am ungezwungensten dadurch erklären zu können, dass auf die Erythrozyten nur freies Solanin, nicht aber die Solaninsalze schädlich wirken. Ich möchte mir darüber kein Urteil erlauben, ob diese Ansicht richtig ist. Immerhin glaube ich, dass die von mir beobachtete kurze Agglutination durch die Säure mit der Herabsetzung der hämolytischen Wirkung des Solanins in Zusammenhang steht.

4. Kaulquappenversuche.

Zum biologischen Nachweis der Saponine benutzt man am bequemsten Kaulquappen, da man diese im Reagenzglasversuch ansetzen kann und auf diese Weise nur wenig Substanz braucht. Die Kaulquappen werden durch die Saponine noch bei sehr starker Verdünnung (1 : 100000 und darüber) abgetötet und zeigen charakteristische anatomische Veränderungen. Die Saponinwirkung beruht auf einer Schädigung der Epithelien der Kiemen und der Haut, die abgetötet und abgestossen werden. Das Saponin zeigt sich also als Protoplasmagift. Nach Overton[1]) beruht also diese Schädigung der Epithelzellen auf einer Bindung der Saponine an das Cholesterin dieser Zellen. Bei dem gleichen toxikologischen Verhalten von Saponin und Solanin können diese Kaulquappenversuche auch beim biologischen Nachweis von Solanin Anwendung finden. Ich stellte diese Versuche in der Art an, dass ich in 5 ccm Leitungswasser, das übrigens mit Methylrotpapier schwach alkalisch reagiert und dadurch das Solaninhydrochlorid teilweise zum Ausfallen brachte, mit Solaninhydrochlorid in fallenden Mengen von 0,05 mg bis 0,001 mg Kaulquappen von etwa 2 cm Grösse brachte. Aus meinen Kaulquappenversuchen geht hervor, dass für Kaulquappen Solaninhydrochlor. in 18 Stunden noch in einer Konzentration von 1:250000 (5 ccm = 0,002 mg) und für Solaneinhydrochlor. noch in einer Verdünnung zu 1 : 500000 (5 ccm = 0,01 mg) tödlich wirkt. Die in 24 Stunden noch tötende Verdünnung von Solanin war für Kaulquappen recht konstant, so dass man ebenso wie aus den hämolytischen Versuchen auch aus den Kaulquappenversuchen Schlüsse auf die Menge des Solanins ziehen kann. Selbst Kaulquappen von verschiedener Grösse zeigten nur kleine Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen die Giftwirkung. Gleich grosse Kaulquappen von Rana und Bufo zeigten sich gleich empfindlich gegen die schädigende Wirkung des Solanins. Deutlich waren bei den Kaulquappen die schweren Veränderungen der Haut, die sich in Fetzen abhob, festzustellen.

Um mir über die eventuelle entgiftende Wirkung des Solanins durch Zusatz von freier Säure Aufklärung zu verschaffen, stellte ich einen Kaulquappenversuch an, den ich im folgenden bringe:

1) E. Overton, Lands Universitets Arsskrift. N. F. Vol. 9. Nr. 7. Zit. nach Blanchard.



5 ccm enthalten	Kaulquappen zugesetzt	Ergebnis
I. 5 ccm Wasser	11^{25}	Um 12^{45} noch am Leben
II. 1 mg Solanin 1 ccm $^1/_{500}$ n HCl	11^{26}	11^{30} tot
III. 1 mg Solanin 2 ccm $^1/_{500}$ n HCl	11^{37}	11^{40} tot
VI. 1 mg Solanin 3 ccm $^1/_{500}$ n HCl	11^{88}	11^{44} tot
V. 1 mg Solanin	11^{38}	11^{42} tot
VI. 2 ccm $^1/_{500}$ n HCl 3 ccm Wasser	11^{28}	Lebend noch um 11^{45}, 12^{15} und 12^{45}

Die Kaulquappen waren gleich gross, etwa 2 cm.

Um 3 Uhr ist die Kaulquappe I noch am Leben, während die Kaulquappe VI zwischen 1 und 3 Uhr gestorben ist. Die anderen Kaulquappen sind in einer Solaninhydrochlorverdünnung 1 : 5000 trotz des Säurezusatzes von 1 bis 3 ccm $^1/_{500}$ n HCl in der gleichen Zeit wie gewöhnlich gestorben. Von einer Entgiftung des Solaninhydrochlorids durch einen geringen Ueberschuss an freier Säure, wie Hausmann und Wozasek sich in ihrer Arbeit ausdrücken, kann also gar keine Rede sein. Ebenso scheint durch diesen Versuch die Ansicht von Bashford, der nur das freie Solanin für wirksam hält, widerlegt.

5. Verdauungsversuche mit Solanin.

Nach Perles wird aus dem Solanin durch den Magensaft kein oder doch nur spurenweise Solanidin abgespalten, demgegenüber findet nach v. Rentelen im Magen und Darm, sowie im Blutkreislauf eine hydrolytische Spaltung des Solanins in Solanidin und Zucker statt. Ebenso gibt Erben an, dass Solanin im Darmkanal teilweise zerlegt wird. Zu meinen Verdauungsversuchen benutzte ich bereits viele Jahre alte Pepsin-Glyzerin- und Pankreas-Glyzerin-Extrakte, die sich jedoch aus früheren Versuchen als sehr wirksam erwiesen hatten. Ich setzte 10 ccm einer Solaninchloridlösung (1 ccm = 2 mg) in Aqu. dest. + 3 ccm dieses Pepsin-Glyzerin-Extraktes + 2 ccm $^1/_{10}$ n HCl bei 36 bis 38° in das Dauerbad auf 24 Stunden. Ebenso setzte ich 10 ccm der gleichen Solaninlösung mit 3 ccm Pankreas-Glyzerinauszug und 2 ccm $^1/_{10}$ n NaOH auf die gleiche Zeit in das Dauerbad. Nach 24 Stunden wurden von beiden Proben hämolytische Versuche nach exakter Neutralisation und, nachdem die Lösung isotonisch gemacht worden war, angesetzt. 1 ccm dieser Proben enthielt 1,3 mg Solanin. Es zeigte sich nun, dass die Pepsin-Salzsäureprobe auch bei 1 ccm = 1,3 mg Solanin kaum noch Blutauflösung bewirkte, ebenso zeigt die Pankreas-Alkalilösung nach 24stündiger Verdauung eine starke Herabsetzung der hämolytischen Wirkung; nur 1 ccm = 1,3 mg Solanin zeigte noch komplette Hämolyse, während doch normalerweise frisches Menschenblut noch bei 0,4 mg Solanin komplett hämolysiert wird. Beide Proben wurden darauf filtriert, der Filter mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Im Aetherauszug dieser beiden Filter fand sich reichlich Solanidin. Es war somit wohl durch



die Pepsin-Salzsäure wie auch durch den Pankreas-Alkaliextrakt eine fast völlige Spaltung des Solanins in Solanidin erfolgt. Kontrollversuche, bei denen Solaninlösungen mit Pepsin, Salzsäure, Alkali und Pankreasauszug allein der Verdauung unterworfen wurden, zeigten beim hämolytischen Versuch, dass nach 18stündiger Verdauung einer Solaninlösung mit Pepsin, Salzsäure und Alkali allein die hämolytische Wirkung nicht abgenommen hatte. Dagegen fand sich, dass die hämolytische Wirkung einer Solaninlösung, die mit Pankreasauszug allein angesetzt war, völlig geschwunden war. Das Solanin war also hierdurch völlig zu Solanidin abgebaut worden. Wir sehen aus diesen Versuchen, dass eine hydrolytische Spaltung des Solanins im Magendarmkanal stattfindet. Leider fehlte es mir an Zeit, Untersuchungen über den Abbau des Solanins durch Darmenzyme anzustellen, doch möchte ich annehmen, dass das Solanin auch in diesem Fall das gleiche Verhalten wie die Saponinsubstanzen zeigen, die durch die Darmschleimhaut prompt bis zu den Sapogeninen abgebaut werden. Durch die hydrolytische Spaltung des Solanins im Darmkanal lässt sich nach meiner Ansicht auch die geringe Giftwirkung bei innerer Darreichung erklären. Schon das Solanin an sich ist wegen seiner geringen Löslichkeit schlecht resorptionsfähig. Nur im Magen könnte das Solanin durch den Säuregehalt in ein lösliches Salz überführt werden, doch wird jetzt wohl allgemein eine Resorption von Salzlösungen durch die Magenschleimhaut abgelehnt. Durch die alkalische Reaktion im Darm wird das Solanin aus seiner Salzverbindung wieder ausgefällt, immerhin kann das Solanin vom Darm aus, wenn für seine Lösung genügende Flüssigkeitsmengen zur Verfügung stehen, zur Resorption gelangen und Vergiftungssymptome bewirken. Dass dies möglich ist, zeigen die zahlreichen Vergiftungsversuche bei innerer Solanindarreichung. Durch die hydrolytische Spaltung des Solanins durch die Darmfermente, zum Teil wohl auch durch Bakterien, in Solanidin, das in den Flüssigkeiten des Organismus so gut wie unlöslich ist und somit kaum resorbiert wird, ist eine andere Möglichkeit des Verlaufs gegeben, wofern das Solanin im Magendarmkanal schneller gespalten als resorbiert wird.

Nur auf diese Weise lassen sich die völlig gegenüberstehenden Versuchsergebnisse von Perles, Rentelen und Meyer erklären. Während nämlich Perles die Hauptmenge des eingeführten Solanins im Kote wiederfand, konnte Meyer bei einem Fütterungsversuch an einem Hunde nur minimale Solanin- und Solanidinmengen im Harn und im Kot wiederfinden. Ebenso geht nach v. Rentelen weder Solanin noch Solanidin in die Fäzes über, während er im Harn beide Alkaloide, besonders reichlich das Solanidin wieder nachweisen konnte. Wie wir aus den Fütterungsversuchen mit Saponinsubstanzen wissen, äussert sich die Giftwirkung ein und desselben Saponins bei den verschiedenen Tieren verschieden, je nach der Fähigkeit der Spaltung durch die Darmenzyme und die dadurch bedingte schlechte Resorbierbarkeit der Sapogenine, die man dann im Kote nachweisen kann. Gerade bei Hunden zeigen nun die Darmfermente eine ungenügende Spaltungsmöglichkeit der Saponine, so dass Hunde gegen die Giftwirkung der Saponine bei innerlicher Dar-



reichung viel empfindlicher sind als z. B. Kaninchen. Nun stellte aber Perles seine Versuche hauptsächlich an Kaninchen an, während Meyer für seinen Fütterungsversuch einen Hund benutzte. So scheinen diese sich widersprechenden Resultate dieser beiden Autoren verständlich. v. Rentelen benutzte für seine Fütterungsversuche mit Solanin Katzen, deren Darm im Vergleich zu pflanzenfressenden Tieren ebenfalls eine schlechte Spaltungsfähigkeit für die Saponine besitzt.

Auf diese Weise finden wir auch eine Erklärung für die zuerst von Fraas beobachtete grosse Toleranz von Schweinen gegenüber Solanin. Ich möchte sogar noch weitergehen. Wenn bei der ausgedehnten Fütterung mit den recht solaninreichen Kartoffelschalen unsere pflanzenfressenden Haustiere jetzt keine Vergiftungserscheinungen zeigen, so kann dieses meiner Ansicht nach nur dadurch erklärt werden, dass das Solanin im Magendarmkanal dieser Tiere schneller gespalten als resorbiert wird, und dass das Solanin infolge seiner Unlöslichkeit nicht zur Resorption kommt. Und zwar wird meiner Ansicht nach diese Solanin abgebende Fähigkeit der Darmenzyme sich bei solaninreicher Nahrung langsam steigern, so dass bei jungen Tieren eine vorsichtige Gewöhnung an dieses Gift stattfinden muss.

Dass tatsächlich eine Gewöhnung an das Solanin erfolgen kann, d. h., dass der Darm bei langsam zunehmenden Solaninmengen die Fähigkeit des schnelleren Abbaus dieses Glykosids durch seine Enzyme erlangen kann, scheint mir aus einem Tierversuch hervorzugehen, den Schmiedeberg[1]) durch Diebella anstellen liess, um eine eventuelle Summation der Wirkungen für eine Solaninvergiftung zu zeigen. Danach erhielt ein Kaninchen 12 Tage lang 0,02 g Solanin täglich in den Magen, es zeigte danach keinerlei Vergiftungssymptome. Am 13. und 14. Tag, an denen das Kaninchen ebenfalls täglich 0,02 g Solanin in den Magen erhielt, traten starke Durchfälle auf. In der nächsten Woche zeigte das Kaninchen keinerlei Krankheitserscheinungen, es erhielt während dieser Zeit wieder täglich 0,02 g Solanin innerlich. In den nächsten Wochen wurde mit der täglichen Solaninmenge langsam bis auf 0,15 g gestiegen, ohne dass das Kaninchen irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigte.

Leider fehlt es mir an Zeit; ausserdem steht mir jetzt während des Krieges nicht das Tiermaterial zur Verfügung, um auf Grund von Tierversuchen diese von mir angenommene Gewöhnung an das Solanin durch eine gesteigerte Spaltungsfähigkeit der Darmenzyme zu beweisen. Auf jeden Fall wäre es sehr interessant und durchaus erwünscht, in dieser Richtung Tierversuche anzustellen. Ebenso wäre ein Fütterungsversuch mit reinem Solanidin, der sich in der ganzen Literatur[2]) nicht findet, zum Verständnis dieser ganzen Frage unbedingt notwendig.

1) Schmiedeberg, Arch. d. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 36. S. 382. Versuch 2.

2) Fröhner's Tierversuche mit Solanidin sind, da gleichzeitig Solanin und Solaninhydrochlor gegeben wurde, nicht eindeutig.

6. Bestimmungen über den Solaningehalt von Keimen und den Schalen von frischen gekochten Kartoffeln.

Im Gegensatz zu den reichlichen Angaben in der Literatur über den Solaningehalt der Kartoffeln finden sich nur vereinzelte Mitteilungen über die Solaninmenge in den Kartoffelschalen. Diese zum Teil recht weit auseinandergehenden Angaben habe ich bereits in einem früheren Abschnitt zusammengestellt. Es ist selbstverständlich, dass wie bei den Kartoffeln, so auch in den Schalen je nach der Kartoffelart ein recht verschiedener Gehalt an Solanin gefunden wurde. Alle Untersucher geben übereinstimmend an, dass der Hauptgehalt des Solanins bei den Kartoffeln sich in der Schale findet, so dass man, wie wir früher gesehen haben, etwa $^3/_4$ des Solaningehalts der ganzen Knolle auf die Schale rechnen kann. Gerade während des Krieges ist unsere Aufmerksamkeit, wie auf andere Abfallstoffe, so auch auf die Kartoffelschalen gefallen. Hauptsächlich finden diese eine umfangreiche Verwendung als Futtermittel. Ueber Kartoffelschalen habe ich einige Tatsachen[1]) gefunden, die nicht allgemein bekannt sein dürften. Das Gewicht der beim Rohschälen anfallenden Kartoffelschalen beträgt etwa 18 pCt. des gesamten Kartoffelgewichts. Popp gibt als Mittel seiner Analysen von Kartoffelschalen folgende Zahlen: Protein 2,64 pCt., Eiweiss 1,73 pCt., Fett 0,18 pCt., stickstofffreie Extraktstoffe 14,73 pCt., Rohfaser 1,33 pCt., Asche 1,06 pCt., Wasser 80,06 pCt. Die Schalen enthalten mehr Wasser aber auch mehr Eiweiss und Protein sowie Rohfaser als die geschälten und ganzen Kartoffeln. 1 kg Kartoffeln würde im Nährwert gleich zu setzen sein mit 1,5 kg Schalen. 4,8 Zentner Schalen geben bei 80 pCt. Wassergehalt 1 Zentner Trockenware mit etwa folgender Zusammensetzung: Wasser 12,2 pCt., Protein 12,0 pCt., Fett 1,0 pCt., stickstoffreie Extraktstoffe 64,5 pCt., Rohfaser 5,8 pCt., Asche 4,5 pCt. Daraus können wir ersehen, dass die Kartoffelschalen ein gutes Futtermittel bilden müssen. Noch in einer anderen Weise hat man gemeint, die Kartoffelschalen während des Krieges nutzbar machen zu können. So empfiehlt eine böhmische Zeitung[2]) die Kartoffelschalen als Seifenersatz. Die Schalen sollen zur Händereinigung benutzt werden und zwar soll sich, ganz wie bei guter Seife, ein weicher weisser Schaum bilden. Ich habe dies bei einer Prüfung nicht feststellen können. Doch war schon vor dem Kriege in manchen Gegenden, z. B. Sachsen, ein Gebrauch der Kartoffel analog den Quillajaspänen zum Waschen von weisser Wolle und empfindlichen Stoffen üblich. Beim Waschen tritt ein weisser Schaum auf, der sich durch den Solaningehalt erklärt. Dass Kartoffeln fetthaltig sind, berichtet Thomae[3]). Diesen bei getrockneten Schalen gar nicht so unbedeutenden Fettgehalt fand ich ständig bei meinen Versuchen. Ueber das Vorkommen von Vanillin

1) Trocknung und Verwertung. Wochenschr. für Dörrgemüse, Konserven und Obstverwertungs-Industrie. 1. Jahrg. Nr. 10. S. 112.

2) Zeitschr. für Abfallverwertung. 1917. Nr. 8. S. 95.

3) C. Thomae, Journ. f. praktische Chemie. 1913. Bd. 87. S. 144. Ref. Pharm. Jahresber. 1913. S. 370.



in Kartoffelschalen berichtet Bräutigam[1]), ausserdem findet sich nach Fick[2]) in den Kartoffelschalen Inosit.

Durch meine Versuche wollte ich mir einen annähernden Aufschluss über die Solaninmenge in den Kartoffelschalen und Keimen verschaffen, da mir dieses in Anbetracht der allgemeinen Verbreitung dieser als Futtermittel wichtig erschien. Die bei den Extraktionen gewonnenen Solaninmengen wurden durch das biologische Verfahren der Hämolyse quantitativ bestimmt. Meine erhaltenen Werte machen natürlich keinen Anspruch darauf mit dem von Chemikern und Pharmazeuten durch Wägung gefundenen Werten zu konkurrieren. Immerhin bringt diese Methode, wie wir sehen werden, ganz brauchbare Werte, ausserdem hat sie den grossen Vorteil, dass man das Solanin nicht chemisch rein herzustellen braucht, eine Forderung, die man wohl nur von Fachchemikern mit jahrelanger Technik verlangen kann. Ausserdem stellte ich Untersuchungen über das eventuelle Vorhandensein eines neutralen und eines sauren Saponins in den Kartoffelschalen an. Im ganzen führte ich 24 Solaninbestimmungen aus, von denen jedoch die ersten teils durch Mängel in der Technik, teils durch zu klein gewählte Untersuchungsmengen nicht verwertet werden konnten. Die meisten Bestimmungen stellte ich nach der von Meyer angegebenen quantitativen Methode an. Teilweise arbeitete ich nach der von König angegebenen Methode (Extraktion durch 2proz. Essigsäure in der Kälte). Doch zeigt sich, dass ich durch diese Extraktionsart nur eine ungenügende Ausbeute an Solanin hatte.

Die zu meinen Versuchen benutzten Schalen und Keime waren auf einem Ofen stark getrocknet. Das Material wurde zuerst im Mörser zerstossen, dann in der Pulvermühle fein gemahlen. Wie ich weiter meine Extraktionen anstellte, zeige ich am besten, indem ich den Gang einer quantitativen Bestimmung an einem Beispiel zeige.

Bestimmung 14.

20 g getrocknete in der Pulvermühle pulverisierte Keime von 4 bis 7 cm Länge werden 3mal je eine halbe Stunde mit 30 ccm Methylalkohol ausgekocht. Der methylalkoholische Auszug wird heiss filtriert. Nach dem Erkalten findet sich in dem Methylalkohol reichlich ein flockiger Niederschlag, der bereits bei früheren Versuchen gestört hatte. Dieser Niederschlag wird kalt abfiltriert, das Filter dann mit kaltem Methylalkohol nachgewaschen. Der nunmehr klare, braune alkoholische Auszug wird eingedunstet. Der Rückstand wird in etwas schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommen und filtriert, das Filter mit säurehaltigem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird nunmehr mit Ammoniak übersättigt, es fällt beim Erwärmen reichlich ein flockiger Niederschlag aus; dieser wird auf einem Filter gesammelt, das darauf noch einige Male mit ammoniakalischem Wasser ausgewaschen wird. Das Filter wird zerschnitten und in Methylalkohol ausgekocht, dieser wird dann heiss abfiltriert.

1) Bräutigam, Pharm. Ztg. 1900. Nr. 17. Ref. Pharm. Jahresber. 1900. S. 279.

2) Fick, Pharm. Ztg. f. Russland. 1887. Nr. 6—11. Ref. Pharm. Jahresber. 1887. S. 11.



Der alkoholische Auszug wird nunmehr verdunstet und der Rückstand in etwas stark verdünnter Salzsäure aufgenommen und filtriert, das Filter mit leicht angesäuertem Wasser nachgespült. Dann wird nach genauer Neutralisation die Lösung auf 20 ccm aufgefüllt, so dass nunmehr 1 ccm = 1 g Keimen entspricht. Diesen Teil des Versuches wollen wir B 14 I nennen. Das Filter, auf dem der beim Erkalten ausgefallene Niederschlag aus Methylalkohol, womit die Keime extrahiert wurden, zurückgehalten wurde, wird nun ebenfalls untersucht. Diesen Versuch bezeichnen wir als B 14 II. Es kann gezeigt werden, dass dieser Niederschlag aus Fett besteht, das in heissem Methylalkohol löslich ist, im kalten dagegen ausfällt. Ausserdem lassen sich in diesem Filter noch 16 mg Solanin auf hämolytischem Wege finden, die später zum Gesamtgehalt addiert werden müssen.

Mit den 20 ccm der Lösung B 14 I werden hämolytische Versuche mit Menschenblut angestellt; es zeigt sich, dass noch bei $^{3}/_{100}$ ccm B 14 I komplette Hämolyse in 5 Minuten auftritt. Daraus berechnet sich: $^{3}/_{100}$ ccm B 14 I entsprechen 0,4 mg Solanin, 1 ccm enthält demnach 0,13 mg Solanin. 1 ccm somit 13 mg. 20 ccm der Lösung = 20 g Keimen enthalten also 260 mg. B 14 I = 260 mg + B 14 II = 16 mg = 276 mg Solanin in 20 g Keimen. 100 g Keime enthalten somit 1,38 g Solanin.

Der Solaningehalt der Lösung B 14 I wurde ausserdem noch durch einen Kaulquappenversuch festgestellt. $^{5}/_{1000}$ ccm B 14 I wirkte auf Kaulquappen noch tödlich. Aus unseren früheren Versuchen wissen wir, dass noch eine Menge von 0,02 mg Solanin auf 5 ccm Aqu. dest. auf Kaulquappen tödlich wirkt. Wir haben somit in $^{5}/_{1000}$ ccm = $^{1}/_{200}$ ccm B 14 I 0,02 mg Solanin, in $^{1}/_{100}$ ccm = 0,04 mg. 1 ccm = 4 mg Solanin. Dagegen berechnet sich aus dem hämolytischen Versuch 1 ccm = 13 mg. Wie sich nun zeigen liess, war bereits in den wenigen Tagen ein Teil des Solanins in Solanidin gespalten.

Durch diese Spaltung des Solanins wurden mehrere Solaninbestimmungen zu hämolytischen Versuchen unbrauchbar. Sowohl in Keimen wie auch in den Schalen von gekochten und frischen Kartoffeln konnte stets präformiertes Solanidin gefunden werden. Durch Kontrollversuche konnte dieses bestätigt werden. Auch bei der Extraktion von Schalen im Soxhletapparat mit Aether fand sich in diesem nach mehrmaligem Reinigen Solanidin. Wurde Solanin genau so verarbeitet wie bei der Extraktionsmethode von Meyer, so fand sich kein Solanidin abgespalten. Das Solanidin findet sich also präformiert in den Schalen und Keimen, wie Jorissen und Grosjean[1]) es bereits für die frischen Kartoffelkeime zeigen konnten. Untersuchungen auf ein neutrales Saponin in den Kartoffelschalen hatten ein negatives Ergebnis. Ebenso liess sich nicht mit Sicherheit ein saures Saponin feststellen, es zeigte sich immerhin bei 5 ccm einer solchen Lösung nach einigen Stunden eine langsam auftretende komplette Hämolyse, doch ist diese, wenn auch die Fette und evtl. Saponine durch Fällen mit Barythydrat getrennt wurden, immer-

1) Jorissen u. Grosjean, zit. nach Morgenstern.



hin wahrscheinlich durch eine Seifenwirkung zu erklären. Nach dem Zerkochen dieses evtl. sauren Saponins fand sich keine Erhöhung dieser kleinen hämolytischen Wirkung.

Als Durchschnitt für den Solaningehalt der getrockneten 4—7 cm langen Keime fand ich 1,44 pCt. (B 14 I, 38 pCt. B 17 I 5 pCt.). Nehmen wir einen Wassergehalt von 80 pCt. an, so ergibt sich für die frischen Keime 0,29 pCt. Meyer berechnet für seine 10 cm langen frischen Keime 0,27 pCt. Es stellt also der von mir gefundene Solaningehalt einen durchaus brauchbaren Wert dar. Für die getrockneten Schalen von rohen Kartoffeln — wie im Hausstand üblich geschält — fand ich als Mittel von 4 Untersuchungen 0,016 pCt. (B 7 0,016 pCt., B 8 0,015 pCt., B 9 0,012 pCt., B 11 0,02 pCt.). Bei einem Wassergehalt von 80 pCt. berechnen sich für frische Schalen demnach 0,0032 pCt. Dieser Wert ist durchaus möglich. Ebenso wie die ganze Knolle, so muss auch der Solaningehalt der Schalen natürlich grossen Schwankungen unterworfen sein. Immerhin glaube ich, dass dieser Wert zu klein ist infolge ungenügend langer Extraktion mit heissem Methylalkohol. Wie ich später zeigen konnte, findet sich noch Solanin in dem sechsten Methylalkohol-Auszug. Ausserdem waren die Schalen bei diesen Versuchen nicht fein pulverisiert, sondern nur im Mörser zerstossen. Bei der Untersuchung von getrockneten Schalen von frischen Kartoffeln einer anderen Sorte fanden sich — auch wohl infolge besserer Technik — höhere Solaninwerte. Ich stellte im Mittel 0,115 pCt. dar (B 12 0,1 pCt., B 23 0,13 pCt.). Für die frischen Schalen von Kartoffeln, die wie üblich geschält sind, findet sich demnach 0,023 pCt. Solanin, ein Wert, der sich mit den Angaben in der Literatur durchaus in Einklang bringen lässt.

Für die getrockneten abgezogenen Schalen von gekochten Kartoffeln fand ich einen etwas grösseren Solaningehalt von im Mittel 0,165 pCt. (B 24 0,2 pCt., B 19 0,13 pCt.). Dieses entspricht, wieder mit 80 pCt. Wasserverlust gerechnet, einem Solaningehalt von 0,035 pCt. der frischen abgezogenen Schalen von gekochten Kartoffeln.

Gesamtergebnis.

Unter keinen Umständen kann der Solaningehalt von Kartoffeln Vergiftungen veranlassen, die durch Kartoffelgenuss entstehenden Vergiftungen sind wohl immer auf Bakterientoxine zurückzuführen.

Die schärfsten Reaktionen zum Nachweis des Solanins sind die Selen- und Thymolschwefelsäure, wenn in diesen der beim Verdunsten entstandene Rückstand gelöst wird. Will man das Solanin in Lösungen nachweisen, so sind die Thymol- und Furfurolschwefelsäure, das Kilianische Reagens sowie die konzentrierte Schwefelsäure gleich brauchbare Reaktionen.

Durch einen geringen Säureüberschuss wird die Solaninhämolyse gehemmt, während durch einen kleinen Alkaliüberschuss eine Verstärkung der hämolytischen Wirkung bedingt wird. Wahrscheinlich ist die durch



freie Säure schon allein bedingte Agglutination der roten Blutkörperchen die Ursache für die Hemmung der Solaninhämolyse bei Anwesenheit von kleinen Mengen überschüssiger Säure.

Im Magendarmkanal findet eine hydrolytische Spaltung des Solanins statt. Das fast unlösliche Solanidin wird kaum resorbiert. Durch diesen Umstand erklärt sich die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten gegen die Giftwirkung des Solanins. Der Darm von pflanzenfressenden Tieren erwirbt wahrscheinlich allmählich die Fähigkeit, durch seine Darmenzyme schneller abzubauen, als wie es resorbiert wird. Es kann wahrscheinlich hierdurch bei diesen Tieren eine Gewöhnung an sonst toxisch wirkende Dosen von Solanin eintreten.

Durch die biologische Wertbestimmung der Hämolyse findet sich in getrockneten 4—7 cm langen Keimen durchschnittlich 1,44 pCt. Solanin. Die getrockneten Schalen von frischen Kartoffeln, die wie im Hausstand üblich geschält sind, zeigen im Mittel 0,115 pCt. Solanin. Dagegen findet sich in den getrockneten abgezogenen Schalen von gekochten Kartoffeln ein höherer Solaninwert mit 0,165 pCt. im Mittel.



XX.

Aus der medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen
(Vorstand: Prof. Dr. Otfried Müller).

Die prognostische Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei der Tuberkulinbehandlung.

(Erwiderung auf den Aufsatz von Schenitzky in Bd. 19, Heft 2, dieser Zeitschrift.)

Von

Priv.-Doz. Dr. **Otto Brösamlen,**
Oberarzt der Klinik.

Die Bestrebungen, Mittel und Wege zu finden, welche imstande sind uns bei der Tuberkulinbehandlung sicher zu leiten, sind fast so alt wie die Tuberkulinbehandlung selbst. Alle derartigen Versuche haben aber zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt. Stand schon die zeitraubende Technik der angegebenen Methoden der praktischen Anwendung von vornherein hindernd im Weg, so ergaben spätere Untersuchungen zudem, dass sie den erhofften Zweck nicht erfüllen konnten.

Man war also nach wie vor auf die klinische Beobachtung angewiesen, die ohne Zweifel wertvolle Anhaltspunkte für die Leitung und den Gang der Behandlung zu geben vermag, aber doch den Wunsch nach feineren biologischen Kriterien offen lässt. Es lag der Versuch nahe, das Verhalten des Blutbildes diesem Zweck dienstbar zu machen. In zahlreichen Untersuchungen konnte ich feststellen, dass die eosinophilen Leukozyten nach Tuberkulininjektionen — wie nach Vakzineinjektionen jeder Art — ein charakteristisches Verhalten zeigen, und geeignet sind, bei der Durchführung einer Tuberkulinkur wertvolle Dienste zu leisten.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen habe ich in Bd. 115 und 118 des Deutschen Arch. f. klin. Medizin, sowie neuerdings in Bd. 20 dieser Zeitschrift niedergelegt.

Zum Verständnis der folgenden Ausführungen darf ich den Schlusssatz meiner Arbeit im Deutschen Arch. f. klin. Medizin, Bd. 118, S. 168 wiederholen. Ich schrieb da: „Die eosinophilen Leukozyten zeigen nach den (Tuberkulin) Injektionen ein recht bemerkenswertes Verhalten. Sie können bei der Durchführung einer Tuberkulinkur vorteilhafte Dienste leisten. Kranke, welche die Injektionen gut vertragen, reagieren regelmässig mit einer Vermehrung der Eosinophilen. Ist eine Störung im Verzug, z. B. bei rascher Dosensteigerung oder bei interkurrenten Krankheiten, so bleibt die Eosinophilie aus, um später eventuell wiederzukehren. Bleibt sie aber dauernd aus, oder tritt sie von vornherein nie auf, dann

darf man annehmen, dass der betreffende Kranke für die spezifische Therapie ungeeignet ist“.

Gegen diese Ausführungen hat Schenitzky in Bd. 19, H. 2 dieser Zeitschrift Bedenken erhoben. Er stützt seine gegenteilige Ansicht auf die Mitteilung von 14 Fällen, von denen aber nur 4 (Fall 10, 11, 12, 13) für die Beurteilung der uns hier interessierenden Frage in Betracht kommen können. Die Fälle 1—9 sind nicht zu verwerten, weil die Blutuntersuchungen zu wenig häufig, nur alle 24 Stunden vorgenommen worden sind. Nach meinen Erfahrungen erscheint eine mindestens zweimalige Blutuntersuchung am Tag unbedingt erforderlich. Das zeitliche Verhalten der Reaktion ist bei ein und demselben Kranken erheblichen Schwankungen unterworfen, so dass bei zu seltener Untersuchung eine vielleicht nur kurz dauernde Vermehrung der eosinophilen Zellen unter Umständen der Beachtung entgeht[1]).

Was nun die Einwände Schenitzky's im Einzelnen anlangt, so steht obenan der, dass ich den unvermeidlichen Fehlern bei der Auszählung sowie der physiologischen Schwankungen der eosinophilen Zellen nicht genügend Rechnung getragen habe. Wenn ich auch keineswegs in Abrede stellen will, dass solche Schwankungen ohne Rücksicht auf etwa vorausgegangene Injektionen tatsächlich vorkommen und dass auch bei der Auszählung verschiedener Präparate, die von demselben Kranken stammen, Unterschiede zu beobachten sind, so bin ich doch der Meinung, dass diese immerhin möglichen Fehlerquellen nicht gross genug sind, um meine Schlussfolgerungen, die ich aus dem Verhalten der eosinophilen Leukozyten nach Tuberkulininjektionen gezogen habe, in Frage zu stellen.

Einige Punkte, auf die ich schon bei meiner ersten Veröffentlichung hingewiesen habe, sind allerdings zu beachten. Zunächst bezüglich der Technik. Es dürfen nur gut gelungene Deckglasausstriche für die Differenzierung benützt und nicht zu wenig Leukozyten (mindestens 300) ausgezählt werden. In zweifelhaften Fällen haben wir uns häufig so geholfen, dass wir aus mehreren Präparaten, die zu gleicher Zeit angefertigt waren, den Durchschnitt berechneten. Sehr brauchbar für unsere Zwecke ist auch die von Dunger[2]) angegebene Methode der Eosinophilenzählung, die rasch und genau ihre absolute Zahl festzustellen erlaubt.

Mit den Blutuntersuchungen soll schon einige Tage vor der ersten Injektion begonnen werden. Auf diese Weise bekommt man einen Einblick in die Schwankungen der eosinophilen Zellen zu verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Stunden. Bei zahlreichen Untersuchungen konnte ich mich von den grossen Schwankungen, wie sie Schenitzky beobachtet hat, nicht überzeugen, wenigstens dann nicht, wenn die Untersuchungen unter annähernd denselben Bedingungen ausgeführt wurden. Wesentlich grösser sind dagegen die Wertunterschiede, wenn die Zahl bald bei Bettruhe, bald nach einem Spaziergang festgestellt wird. Dieses scheinbar merkwürdige Verhalten der eosinophilen Zellen

1) Siehe in diesem Zusammenhang meine Ausführungen in Bd. 20 dieser Zeitschrift.

2) Dunger, Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.



bei wechselnder Lebensweise findet seine Erklärung wohl darin, dass bei der Lungentuberkulose schon ganz geringfügige Anlässe genügen, um den Uebertritt von Toxinen in den Körperkreislauf zu bewirken. Solche Autointoxikationen, die sich auch bei strengster Bettruhe nicht ganz ausschalten lassen, üben auf das Blutbild denselben Einfluss aus wie die Tuberkulininjektionen, nur ist die Wirkung bei der Unmöglichkeit, die Resorption des giftigen Materials in geordneten Bahnen zu halten, entsprechend regelloser. Inwieweit solche Vorgänge bei den Beobachtungen Schenitzky's eine Rolle gespielt haben, vermag ich nicht zu sagen. Immerhin muss man an diese Möglichkeit denken.

Noch ein weiterer Punkt ist zu berücksichtigen, der vielleicht bei Fall 13, auf den Schenitzky ausdrücklich verweist, in Betracht kommt. Er fand hier 12 Tage nach der letzten Injektion 6,5 pCt. Eosinophile, der Wert fiel am selben Tag auf 3,1 pCt. oder, in absoluten Zahlen ausgedrückt, von 260 auf 108 Zellen im Kubikmillimeter. Aehnliche Beobachtungen habe auch ich gemacht und darauf schon bei meiner ersten Veröffentlichung im Jahre 1914 hingewiesen. Es handelt sich dabei im Gegensatz zu der im unmittelbaren Anschluss an die Injektionen auftretenden primären Eosinophilie um eine solche sekundärer Art, die nicht selten im Verein mit einer Lymphozytose, aber auch ohne eine solche, nach dem Abklingen einer mitunter nur geringfügigen Reaktion in Erscheinung tritt. Sie ist als posttoxischer oder postinfektiöser Vorgang zu deuten und der Eosinophilie gleichzusetzen, welche wir in der Rekonvaleszenz bei vielen Infektionskrankheiten zu sehen gewohnt sind. Massgebend für die Beurteilung ist aber einzig und allein die im unmittelbaren Anschluss an die Injektionen auftretende primäre Eosinophilie. Sie ist unter bestimmten, später näher zu erörternden Umständen eine regelmässige Erscheinung.

Ein zweiter Einwand Schenitzky's richtet sich gegen die Schlussfolgerungen, die ich aus dem Verhalten der eosinophilen Zellen nach Tuberkulininjektionen gezogen habe. Er schreibt auf S. 249, Bd. 19 dieser Zeitschrift:

„Wenn ich also auch der Annahme Brösamlen's und der früheren Autoren von der günstigen prognostischen Bedeutung der Eosinophilie bei der Tuberkulose beipflichte und das Vorhandensein reichlicher eosinophiler Zellen bzw. das Auftreten derselben gleich den Autoren als gutes Zeichen ansehen möchte, kann andererseits das Fehlen der Eosinophilen bzw. das Ausbleiben einer Vermehrung der eosinophilen Zellen nach Tuberkulininjektionen nicht als Zeichen schlechter Vorbedeutung oder Nichtvertragens der Tuberkulinkur gedeutet werden“.

Und an einer anderen Stelle:

„Eosinophilie können wir (mit Brösamlen) immer als Zeichen der Besserung auffassen. Das Fehlen ist aber, entgegen Brösamlen, nicht an und für sich ein Zeichen der Verschlimmerung oder schlechter Bedeutung“.

Sehen wir das Material, das für die Beurteilung der uns hier interessierenden Frage in Betracht kommt und auf das Schenitzky seine Ausführungen stützt, daraufhin näher an, so ergibt sich folgendes:



Fall 10. Die absolute Zahl der eosinophilen Zellen beträgt am:

10. 4. vor der 1. Injektion 22
11. 4. nach „ 1. „ (0,004 Tub.-Muc.) 152, also + 130. Temperatur normal.
17. 4. vor der 2. Injektion 82
17. 4. nach „ 2. „ (0,006 Tub.-Muc.) 140, also + 58. Temperatur normal.
24. 4. vor der 3. Injektion 127
24. 4. nach „ 3. „ (0,006 Tub.-Muc.) 136, also + 9. Temperatur normal.
1. 5. vor der 4. Injektion 135
2. 5. nach „ 5. „ (0,006 Tub.-Muc.) 198, also + 63. Temperatur normal.

Beobachtungsdauer 22 Tage. Tuberkulinbehandlung gut vertragen. Fieberfreier Verlauf. Subjektives Wohlbefinden. Entsprechend dem guten und ungestörten Verlauf der Behandlung findet sich eine konstante Vermehrung der eosinophilen Zellen nach jeder Injektion.

Fall 11. Die absolute Zahl der eosinophilen Leukozyten beträgt am:

17. 4. vor der 1. Injektion 70
18. 4. nach „ 1. „ (Alt-Tub. 0,000001) 217, also + 147. Temp. 38,1, am 22. 4. immer noch leicht erhöht, lokal ++.
24. 4. vor der 2. Injektion 174
25. 4. nach „ 2. „ (Alt-Tub. 0,000001) 17, also — 157. Temp. 37,7, lokal +.
1. 5. vor der 3. Injektion 66
2. 5. nach „ 3. „ (Alt-Tub. 0,000001) 79, also + 13. Temp. 37,6, lokal +.
8. 5. vor der 4. Injektion 35
9. 5. nach „ 4. „ (Alt-Tub. 0,000002) 62, also + 27. Temp. normal, lokal +.

Beobachtungsdauer 23 Tage. Im Lungenbefund gegenüber früher keine wesentliche Aenderung. Subjektives Wohlbefinden. Gewichtszunahme.

Eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen tritt nach der ersten Injektion auf, eine schwache nach der dritten und vierten. Die zweite Injektion hat dagegen eine nicht unbeträchtliche Verminderung zur Folge. Beachtenswert ist die im Anschluss an die erste Injektion auftretende erhebliche Allgemeinreaktion; die Temperatur war nach 5 Tagen noch nicht zur Norm zurückgekehrt.

Fall 12. Die absolute Zahl der eosinophilen Leukozyten beträgt am:

24. 4. vor der 1. Injektion 202
25. 4. nach „ 1. „ (Alt Tub. 0,000001) 127, also — 75. Temp. normal, lokal +.
1. 5. vor der 2. Injektion 191
1. 5. nach „ 2. „ (Alt-Tub. 0,000001) 268, also + 77. Temp. normal, lokal +.
8. 5. vor der 3. Injektion 159
9. 5. nach „ 3 „ (Alt-Tub. 0,000001) 280, also + 121. Temp. normal, lokal +.
15. 5. vor der 4. Injektion 103
15. 5. nach „ 4. „ (Alt-Tub. 0,000002) 135, also + 82. Temp. normal, lokal +.

Beobachtungsdauer 23 Tage. Tuberkulininjektionen gut vertragen. Subjektives Befinden besser wie früher. Objektiver Befund unverändert.

Abgesehen von der ersten, die eine Verminderung zur Folge hat, werden die eosinophilen Leukozyten nach jeder Injektion in vermehrter Menge in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Fall 13. Die absolute Zahl der eosinophilen Leukozyten beträgt am:

18. 8. vor der 1. Injektion 62
18. 8. nach „ 1. „ (Alt-Tub. 0,000001) 205, also + 143. Temp. 37,5, lokal +.
23. 8. vor der 2. Injektion 56
23. 8. nach „ 2. „ (Alt-Tub. 0,000001) 204, also + 148. Temp. 37,0, lokal +.
29. 8. vor der 3. Injektion 174
29. 8. nach „ 3. „ (Alt-Tub. 0,000003) 252, also + 78. Temp. normal, lokal +.
5. 9. vor der 4. Injektion 292
6. 9. nach „ 4. „ (Alt-Tub. 0,000003) 117, also — 75. Temp. normal, lokal —.
13. 9. vor der 5. Injektion 137
14. 9. nach „ 5. „ (Alt-Tub. 0,000003) 104, also — 33. Temp. normal, lokal —.
15. 9. In den letzten Tagen leichte Gewichtsabnahme.
19. 9. vor der 6. Injektion 27
19. 9. nach „ 6. „ (Alt-Tub. 0,000005) 136, also + 109. Temp. normal, lokal +.



Beobachtungsdauer 35 Tage. Tuberkulinbehandlung gut vertragen. Objektiver Befund unverändert. Subjektive Besserung.

Nach der 1., 2., 3. und 6. Injektion steigt die Zahl der eosinophilen Leukozyten an, nach der 4. und 5. sinkt sie leicht.

Das Ergebnis dieser Beobachtungen ist nach mancher Richtung hin bemerkenswert.

Wünschenswert wäre es allerdings gewesen, wenn die Untersuchungen auf längere Zeit ausgedehnt worden wären und einige Tage vor den Injektionen begonnen hätten.

Die Tuberkulinbehandlung wurde durchweg gut vertragen. Eine konstante Eosinophilie war nur bei Fall 10 zu beobachten. Alle anderen zeigen bald eine Vermehrung, bald eine Verminderung der eosinophilen Zellen.

Schenitzky glaubt aus diesem Verhalten einen Gegensatz zu meinen früheren Ausführungen konstruieren zu können, da er „nicht das Glück gehabt hat, eine konstante Eosinophilie als Reaktion zu sehen," und die Verminderung „trotz des Fehlens jeglicher Verschlimmerung im Verlauf der Krankheit eingetreten ist."

Wie steht es nun mit diesem Einwand?

Schenitzky hat mich missverstanden, wenn er aus meinen Ausführungen die Ansicht herausliest, als ob Kranke, welche durch die Tuberkulinbehandlung gebessert werden, unbedingt nach jeder Injektion mit einer Vermehrung der eosinophilen Leukozyten reagieren müssten. Das kann natürlich der Fall sein, bildet aber durchaus nicht die Regel. Man sieht vielmehr viel häufiger den Typus, wie ihn Fall 11 darbietet.

Ich bin aber nach wie vor der Meinung, dass das Ausbleiben der Eosinophilie nach einer Injektion als ungünstiges Zeichen aufzufassen ist, insofern als dadurch zum Ausdruck kommt, dass die Dosierung dem Reaktionszustand des Körpers nicht angepasst war. Bei der Feinheit der Reaktion braucht es deshalb nicht gleich zu einer Verschlimmerung des Krankheitsprozesses zu kommen. Geht man aber ohne Rücksicht darauf mit der Dosis höher, so wird es früher oder später auch dazu kommen können. Der Hauptwert der Blutuntersuchungen liegt gerade darin, dass man rechtzeitig gewarnt wird und durch Verringerung der Dosis und durch das Einschieben grösserer Pausen zwischen den Injektionen die drohende Gefahr abwenden kann.

Das Auftreten der Eosinophilie ist von der Art der Dosierung und dem jeweiligen Reaktionszustand des Kranken abhängig. Ist die Reaktionsfähigkeit des Körpers gut, so wird man auf die Injektionen einer nicht allzugrossen Bakterien- oder Toxinmenge ein positives Resultat erwarten dürfen. Liegt sie aus irgend einem Grunde darnieder, so wird man die Eosinophilie vermissen. Bei der stets wechselnden Reaktionsgrösse des Organismus darf man sich nicht wundern, wenn während der Tuberkulinbehandlung selbst bei gleichbleibender Dosierung das eine Mal die eosinophilen Leukozyten in vermehrter Menge in die Blutbahn ausgeschwemmt werden und das andere Mal nicht.

Ein Beweis für die Richtigkeit meiner Auffassung erblicke ich darin, dass die Eosinophilie ausbleibt, wenn der Kranke noch unter dem Einfluss



einer vorausgegangenen Injektion steht. Wird zu diesem Zeitpunkt eine erneute Injektion vorgenommen, so sinkt die Zahl der eosinophilen Zellen unter die Norm. Gibt man aber dem Körper genügend Zeit zur Erholung, so reagiert er, wie früher, mit einer Vermehrung der eosinophilen Leukozyten. Ein weiterer Beweis ist die Tatsache, dass schon ganz geringfügige interkurrente Krankheiten (z. B. Schnupfen) genügen, um das Auftreten der Eosinophilie nach der Injektion zu hindern, selbst dann, wenn man die Injektionsdosis gegenüber der zuletzt gebrauchten erheblich verringert. Hier ist eben der Körper durch die interkurrente Infektion so sehr in Anspruch genommen, dass er auf die Injektion nicht mehr in der gewohnten Weise mit einer Vermehrung der eosinophilen Zellen reagieren kann.

So ganz „ohne jede Ursache", wie Schenitzky meint, dürfte demnach die Eosinophilie nicht ausbleiben. Das ergibt sich auch aus seinen eigenen Beobachtungen.

Bei Fall 11 hat die erste Injektion eine nicht unbeträchtliche Vermehrung der eosinophilen Leukozyten zur Folge. Nach der Injektion derselben Dosis, 8 Tage später, sinkt die Zahl der eosinophilen Zellen, um nach der 3. und 4. Injektion wieder leicht anzusteigen. Eine Erklärung für dieses Verhalten gibt die im Anschluss an die erste Injektion auftretende starke Allgemeinreaktion. Die Temperatur war nach 5 Tagen noch nicht völlig zur Norm zurückgekehrt. Traf die erste Injektion einen voll reaktionsfähigen Organismus, so fiel die zweite in eine Zeit der Erschöpfung, die nach der vorausgegangenen Fieberperiode erklärlich ist. Bei der 3. und 4. Impfung hat der Kranke seine frühere Reaktionsfähigkeit wieder erreicht und spricht mit einer leichten Vermehrung der eosinophilen Leukozyten an.

In ähnlicher Weise ist auch das Ausbleiben der Eosinophilie bei Fall 13 nach der 4. und 5. Injektion zu bewerten. Gröbere klinische Erscheinungen fehlen zwar hier vollständig, doch ist die in diese Zeit fallende leichte Gewichtsabnahme beachtenswert und kaum rein zufällig zu verzeichnen.

Die beiden anderen Beobachtungen zeigen eine konstante Vermehrung der eosinophilen Zellen. In Fall 12 vermisst man sie nur nach der ersten Injektion. Eine Erklärung hierfür lässt sich bei den fehlenden Untersuchungsresultaten vor der Injektion nicht mit Sicherheit geben. Immerhin ist der hohe Ausgangswert (4,4 pCt. Eosinophile) auffallend.

Das Ergebnis der Beobachtungen Schenitzky's ist demnach eine volle Bestätigung meiner eigenen Untersuchungen.

Zusammenfassend lässt sich über die prognostische Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei der Tuberkulinbehandlung folgendes sagen:

1. Das vermehrte Auftreten von eosinophilen Zellen nach Tuberkulininjektionen darf immer als prognostisch günstige Erscheinung bewertet werden.

2. Kommt es dagegen zu einer Verminderung der Eosinophilen, so ist das zweifellos ein ungünstiges Zeichen und ein Ausdruck dafür, dass die Dosierung des Impfstoffes dem Reaktionszustand des Körpers nicht angepasst war. Man wird in einem solchen Fall von der Injektion kaum



eine für den Heilungsverlauf günstige Wirkung erwarten dürfen. Selbstverständlich braucht es aber deshalb nicht gleich zu einer klinisch nachweisbaren Verschlimmerung des Krankheitsprozesses zu kommen.

3. Das Verhalten der eosinophilen Zellen kann für die Leitung und den Gang der Tuberkulinbehandlung wertvolle Hinweise geben. Die Bedeutung der klinischen Beobachtung, insbesondere das Verhalten des Pulses, der Körpertemperatur und des Körpergewichts soll deshalb nicht hintangesetzt werden. Ich sehe vielmehr in der Untersuchung des Blutbildes nur ein unterstützendes und ergänzendes Mittel, das geeignet ist, uns über die immunisatorischen Vorgänge im Körper besser zu unterrichten, als es die klinische Beobachtung allein zu tun vermag.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut der ungarischen Universität Kolozsvár
(Direktor: Prof. J. von Löte).

Ueber die Reversibilität der Digitaliswirkung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **B. von Issekutz.**

(Mit 15 Kurven im Text.)

Die Erholung der mit Digitalis vergifteten Froschherzen wurde, nach einer Auswaschung der Giftlösung, schon öfter bemerkt und besonders durch Straub[1]) und seine Schüler eingehend untersucht. Straub fand bei spontan schagenden Eskulentenherzen, dass die Reversibilität der Strophanthinwirkung von der Wirkungsstärke abhängig ist.

Bei starken Giftkonzentrationen bis 1 : 100000 war die Strophanthinwirkung überhaupt nicht reversibel. Nach einer Vergiftung mit einer Konzentration von 1 : 200000 verursachte die Auswaschung sofort Spontanrhythmus, der aber höchstens ein Viertel der Normalfrequenz erreichte, das Herz blieb dauernd geschädigt. Die Wirkung einer Konzentration von 1 : 400000—1 : 800000 konnte er durch dreimalige Auswaschung mit je 1 ccm Ringerlösung völlig heben, das Herz schlug mit der normalen Frequenz.

Die Unterschiede fand Straub so typisch, dass er bei der Bestimmung der Wirkungsstärke einer Strophanthinlösung, neben anderen, das Hauptgewicht auf die graduellen Unterschiede der Reversibilität legte. Sluytermann[2]) dehnte die Versuche auf andere systolische Herzgifte aus.

Er fand, dass das Herz nach der Vergiftung mit Chlorbarium eine grössere, mit Antiarin, Oleandrin und Digitalisinfus eine gleiche, mit Methylviolett eine geringere Reversibilität zeigt, als das Strophanthin.

Hingegen beobachtete Hartung[3]), dass man die Strophanthinwirkung durch Auswaschung leichter aufheben kann, als die Wirkung eines Digitalispräparates, des Digifolins.

Eine vollständige Erholung aus der Giftwirkung, das heisst eine Wiederkehr der normalen Frequenz und Kurvenhöhe bedeutet aber nicht, dass eine vollständige Auswaschung des Digitalisgiftes aus dem Herzen gelungen ist, weil die Froschherzen auch dann noch relativ beträchtliche

1) W. Straub, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 392.

2) Sluytermann, Zeitschr. f. Biol. 1911. Bd. 11.

3) Hartung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 69. S. 162.



Giftmengen festhalten können. Dies beweisen meine[1]) Versuche mit zweizeitigen Vergiftungen, in denen die erste Vergiftung noch bei normalen Herzfunktionen unterbrochen wurde und doch verursachte die zweite Vergiftung, nach einer gründlichen und langdauernden Auswaschung des Herzens, in so kurzer Zeit volle systolische Kontraktur, dass die Summe der beiden Vergiftungszeiten nicht grösser war, als sie sonst der angewandten Giftmenge und Konzentration entspricht. Die Herzen verhielten sich also in diesen Versuchen so, als hätten sie die ganze, während der ersten Vergiftungsperiode aufgenommene Giftmenge festgehalten und dennoch zeigten sie vor der zweiten Vergiftung völlig normale Funktionen.

Darum ist die blosse Beobachtung der Herzarbeit nach der Auswaschung zur Bestimmung des erreichten Reversibilitätsgrades nicht genügend. Von einer vollständigen Reversibilität der Giftwirkung kann man nur dann sprechen, wenn die letzten Spuren des Giftes entfernt sind; dies kann man nur mit einer zweiten Vergiftung beweisen, welche wieder dieselbe Wirkungszeit haben muss, wie die erste.

Weizsäcker[2]) machte zwei bis drei Vergiftungen nach einander an demselben Herzen in seiner Untersuchung über den Einfluss der Herzfrequenz auf die Wirkungszeit des Strophanthins. Es ist ihm mehrmals gelungen eine vollständige Giftentfernung nach einer $^1/_2$—1 stündigen Auswaschung zu erreichen, so dass die zweite Vergiftung nach ebensovielen Kontraktionen zu einer kompletten Wirkung führte, wie die erste. Hingegen konnte ich in meinen Versuchen mit zweizeitigen Vergiftungen das Strophanthin aus dem Herzen auch nach stundenlanger Durchspülung mit 100—200 ccm Ringerlösung nicht entfernen.

Die Ursache dieser widersprechenden Resultate kann man in jenem Umstand suchen, dass, während Weizsäcker seine Versuche an ungarischen Eskulentaherzen anstellte, arbeitete ich in Heidelberg an Temporariaherzen. Diese letzteren Herzen sind bekanntlich gegen Digitalisgifte viel empfindlicher und so konnten diese wahrscheinlich solche Gifte fester binden als die Eskulentaherzen.

Weizsäcker wies nach, dass die Herzen während einer Ruheperiode durch die Digitalisgifte nicht vergiftet werden. Wenn man nun daraus folgern will, dass die ruhenden Herzmuskeln diese Gifte nicht binden bezw. festhalten können, kann man die widersprechenden Resultate der Ausspülungsversuche darauf zurückführen, dass Weizsäcker wahrscheinlich die Herzen während einer Ruheperiode auswusch, ich aber bei fortdauernder Reizung.

Um diese Möglichkeiten zu prüfen, wurden die folgenden Ausspülungsversuche angestellt:

Methodik.

Die Versuche wurden an isolierten und mit rhythmischen Induktionsschlägen gereizten Herzventrikeln von Rana esculenta in den Wintermonaten 1916/17 ausgeführt. Ich benutzte eine Doppelwegkanüle aus

1) v. Issekutz, Ebenda. 1915. Bd. 78. S. 181.
2) Weizsäcker, Ebenda. 1913. Bd. 72. S. 28.



Glas, welche in das atrioventrikuläre Ostium eingebunden war. An dieser Stelle des Herzens lag die eine Platinelektrode zur rhythmischen Reizung nach den Schlägen eines Metronoms (gewöhnlich 30 pro Minute), die andere Elektrode war in die Kanüle eingeschmolzen. Die Bewegungen der Ventrikel wurden mittels Klemme und Faden auf einen fast gewichtslosen Hebel übertragen und auf einem sehr langsam gehenden Kymographion registriert. Die Ringerlösung strömte aus einem kleinen Reservoir durch das eine Kanülenrohr ins Herz hinein und durch das andere aus, und wurde durch einen kontinuierlichen Luftstrom mittels eines Röhrensystems wieder ins Reservoir zurückgehoben [Rohde und Bodenheimer[1])], dadurch zirkulierte die Flüssigkeit dauernd durch das Herz.

Gewöhnlich wurden 10 ccm Giftlösung angewendet. Die Vergiftungszeit wurde bis zum Eintritt der „kompletten Wirkung" gemessen, diese ist eine der Giftkonzentration entsprechende starke systolische Kontraktur und Abnahme der Kurvenhöhe auf 2—5 mm. Dann wurde das zum Reservoir führende Rohr des kleinen Apparates auf einen Messzylinder gebracht, und die Giftlösung so entfernt. Das Herz wurde mit reiner Ringerlösung zuerst so ausgewaschen, dass ständig neue Ringerlösung ins Reservoir gegossen und die aus dem Herzen kommende Lösung im Messzylinder aufgefangen wurde. Später wurde das Rohr wieder zum Reservoir geführt und so eine Waschung des Herzens mit 10 ccm zirkulierender Ringerlösung hergestellt.

Versuche mit g-Strophanthin.

Die angewandte mittelstarke Lösung von Strophanthin - Thoms (1 : 200000) ruft gewöhnlich in 18—25 Minuten eine komplette Wirkung hervor. Die Wirkung geringerer Konzentrationen tritt sehr langsam auf, und führt häufig zu keiner vollständigen systolischen Kontraktur, darum ist eine genauere Messung der Wirkungszeit unmöglich.

Nach der Einleitung der Durchspülung mit giftfreier Ringerlösung beginnt sich die, durch eine mittelstarke Strophanthinlösung verursachte, systolische Kontraktur, auch bei fortdauernder Reizung mit der gewöhnlichen Frequenz von 30 pro Minute, ebenso rasch zu lösen, wie sie während der Vergiftung entstand, so dass die Silhouettekurve der Auswaschung gewöhnlich ein Spiegelbild der Vergiftung ist. (Versuch 44, 46, 48, 49, 57, 58, Kurve 1, 2, 8.)

Nur einmal (Versuch 47) war es nötig, die Auswaschung während der Ruhe des Herzens auszuführen, weil die Reizung noch nach einer 16—40 minutenlangen Durchspülung wiederholt zur systolischen Kontraktur führte.

Gewöhnlich war die normale Kurvenhöhe nach einer $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ stündigen Auswaschung wieder erreicht; doch war die Giftentfernung unvollständig, wie es die zweite Vergiftung zeigte. Bekanntlich ist bei der Digitalisvergiftung des isolierten Froschherzens immer eine Latenzzeit nachweisbar, auch eine sehr starke Giftlösung verursacht nicht sofort systolische Kontraktur, sondern es bleibt die Herzarbeit 6—8 Minuten lang noch

1) Bodenheimer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1916. Bd. 80. S. 80.



völlig normal, und nur nach dieser Latenzzeit tritt die systolische Kontraktur schnell oder langsamer auf. Während dieser Latenzzeit nimmt der Herzmuskel das Gift auf. Dadurch wird bewiesen, dass einerseits eine systolische Kontraktur trotz der Unterbrechung der Vergiftung am Ende der Latenzzeit und Auswaschung auftreten kann[1]), anderseits bei höheren Temperaturen, wo die Digitalisgifte schneller und vollständiger von den Giftlösungen aufgenommen werden, die Latenzzeiten verkürzt, sogar vernichtet werden[1]).

Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe v. der Vergiftung	Wirkung		Auswaschung		Nach d. Auswaschung		Bemerkungen
					Kurvenhöhe in mm	Tonussteigerung in mm	Dauer Std. — Min.	Menge in mm	Kurvenhöhe	Tonussteigerung	
44.	Strophanthin	I.	18	26	3	15	45	90	26	0	Erholung während der fortdauernd. Reizung
	1 : 200000, 10ccm	II.	$10^1/_2$	26 [2])	$2^1/_2$	15	47	100	22	0	Erholung während der Reizung, dann 4 Std. 40 Min. Ruhe bei zirkulierender Auswaschung.
							4,40	110	24	0	
	do	III.	20	24	1	22					
45.	do.	I.	18	28	3	15	2	75	18	5	Reizung und Ruhe abwechselnd.
	do.	II.	14	18	2	19					
46.	do.	I.	25	24	$3^1/_2$	15	4,40	120	20	2	Erholung während d. Reizung 45 Min., dann Ruhe.
	do.	II.	20	20	3	17					
47.	do.	I.	33	$27^1/_2$	7	12	1,20	110	27	0	Auswaschung in Ruhe weil Reizung nach 16 u. 40 Min. eine Kontraktur hervorruft.
	do.	II.	25	27	6	11					
48.	do.	I.	25	33	3	18	1,04	85	33	—1	Erholung während d. Reizung, dann 2mal 10 Min. Ruhe.
	do.	II.	ca. 25 [2])	33	5	16	4,27	100	28	0	Zuerst Ruhe, dann Reizung, endlich 3 Std. 27 Min. lange Ruhe.
	do.	III.	23	28	4	17	53	75	26	3	
74.	do.	I.	$26^1/_2$	23	4	14	31	120	21	0	Erholung während d. Reizung von 14 pro Minute.
	do.	II.	22	21	4	11					Keine Latenzzeit.
75.	do.	I.	30	23	4	13	44	150	23	0	Reiz. von 14 pro Min.
	do.	II.	23	23	2	14					
49.	do.	I.	22	27	5	18	55	45	22	0	Erhol. während Reiz.
	Helleborein 1 : 10000, 10ccm	II.	20	22	3	20	4,30	120	21	0	Ruhe und Reizung abwechselnd.
	Strophanthin 1 : 200000, 10ccm	III.	12	21	2	20	21	25	23	0	Erholung bei Reizung.

Eine charakteristische Erscheinung ist bei der zweiten Vergiftung nach ungenügender Auswaschung, dass keine Latenzzeit bei dieser nachweisbar ist: die Tonussteigerung und Entwicklung der systolischen Kontraktur beginnt im Moment der Vergiftung. Daraus kann man schliessen,

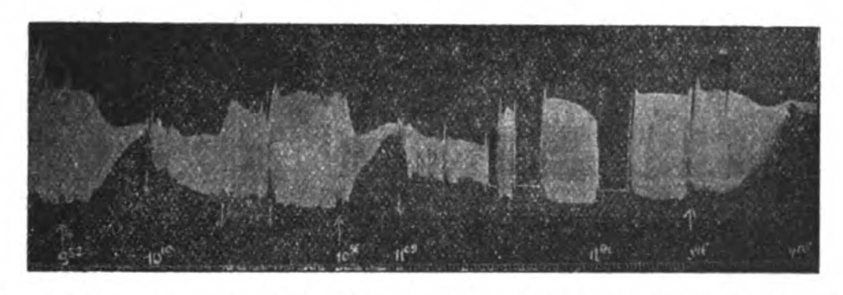
1) v. Issekutz, a. a. O. S. 179, 167 bezw. 173.

2) Sofort Kontraktur, keine Latenzzeit.

dass ein beträchtlicher Teil des aufgenommenen Giftes trotz der Auswaschung und anscheinend normalen Herzarbeit noch in wirksamer Form in dem Herzmuskel gebunden ist, darum braucht es zur systolischen Kontraktur nur noch eine geringe Giftmenge aufzunehmen. (Versuch 44, 48, 74, Kurve 1, 2.)

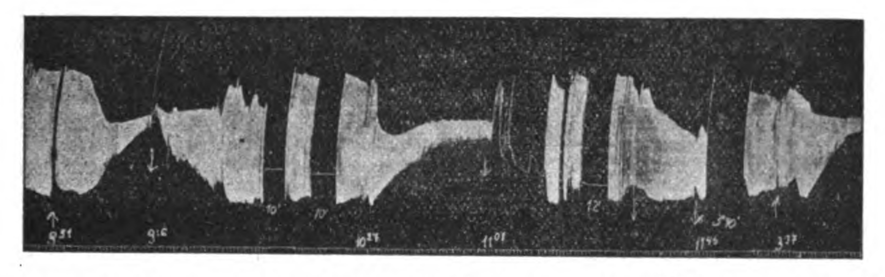
Durch eine sehr langdauernde Auswaschung gelingt endlich eine vollständige Entfernung des Strophanthins so weit, dass die zweite Vergiftung wieder eine normale Latenzzeit hat und die Wirkungszeiten der ersten und zweiten Vergiftung annähernd gleich sind. (Versuch 44, 48.)

Kurve 1 (Versuch Nr. 44).



9^{52} Erste Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 18 Min. Von 10^{10} Auswaschung: Erholung bei fortdauernder Reizung. 10^{56} Zweite Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: keine Latenzzeit, Kontraktur nach 10 Min. Von 11^{09} Auswaschung. Von 12^{04}—3^{00} Ruhe, zirkulierende Auswaschung. 3^{46} Dritte Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: Kontraktur nach 20 Min.

Kurve 2 (Versuch Nr. 48).



8^{51} Erste Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 25 Min. Von 9^{16} Auswaschung, schnelle Erholung bei Reizung. 10^{27} Zweite Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: keine Latenzzeit, komplette Wirkung nach ca. 25 Min. Von 11^{01} Auswaschung in Ruhepause. 3^{37} Dritte Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: Latenzzeit, systolische Kontraktur nach 23 Min.

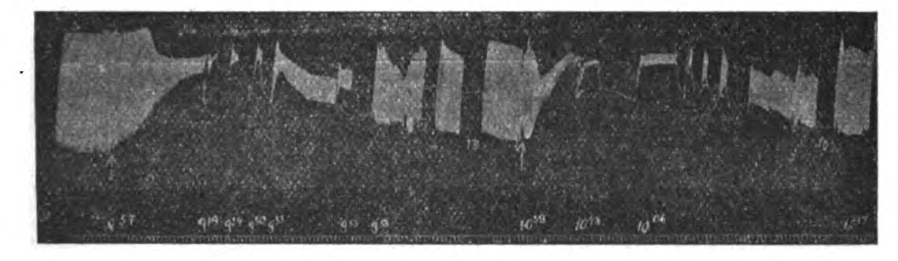
Versuche mit Digitoxin.

Das Digitoxin (Merck) ist viel schwerer auswaschbar als das Strophanthin. Nach der Vergiftung mit stärkeren Konzentrationen von 1 : 200000—1 : 400000 (Wirkungszeit 19—30 Min.), erholte sich das Herz gewöhnlich nicht bei einer fortdauernden Reizung mit der normalen Frequenz von 30 pro Minute; die Tonussteigerung kann zwar ein wenig nachlassen, doch bleiben die Kurven dauernd klein und die normale Kurvenhöhe wird nur nach einer Ruhepause wieder erreicht. (Versuch 52, 58, 60, Kurve 4, 8.)

Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe i. mm vor d. Vergiftung	Wirkung		Auswaschung		Nach d. Auswaschung		Bemerkungen
					Kurvenhöhe in mm	Tonussteigerung in mm	Dauer Std. — Min.	Menge in ccm	Kurvenhöhe i. mm	Tonussteigerung	
50.	Digitoxin 1 : 200000. 10 ccm	I.	19	26$^1/_2$	4	19	1,20	120	21	4	Ruhe und Reizung ab wechselnd, weil di Reizung auch nac einer 10—30 Min langen Auswaschun eine Kontraktur ver ursacht.
	do.	II.	8$^1/_2$	21	3	21	5,16	195	21	4	Ruhe und Reizung ab wechselnd, endlic 4 stündige Ruhe.
	do.	III.	10	21	0	21	1	150	10	10	Ruhe und Reizung ab-wechselnd, vollstän-dige Erholung.
73.	do.	I.	20$^1/_2$	26	$^1/_2$	19	1 5	280 400	24 22	0 0	Allmähliche Erholung bei fortdauernd. Rei-zung von 14 pro Min., d. 4 Std. lange Ruhe.
	do.	II.	16	22	$^1/_2$	22					Keine Latenzzeit.
52.	Digitoxin 1 : 300000, 10 ccm	I.	24	31	3	15	1,10	110	21	2	8 Min. Ruhe, dann auf Reizung Kontraktur, bei fortdauerd. Reiz. nimmt der Tonus zwar ab, aber die Kurven bleiben klein, nach 12 Min. langer Ruhe grosse Kurven.
	do.	II.	ca. 14	21	65	14					Keine Latenzzeit, un-vollständige systo-liche Kontraktur.
53.	do.	I.	21	28	2	19	1,52	140	8	9	Ruhe u. Reizung ab-wechselnd, unvoll-ständige Erholung.
54.	Digitoxin 1 : 400000, 10 ccm	I.	31	20	2$^1/_2$	9	5,45	175	19	0	Ruhe u. Reizung ab-wechselnd.
		II.	8	19	2$^1/_2$	14					
56.	do.	I.	22	27	3	18	50	145	29	1	do.
	do.	II.	20	29	4	14					
55.	do.	I.	25	30	4	12	1,20	145	32	0	do.
	do.	II.	15	32	5	10					Keine Latenzzeit.
57.	do.	I.	29	29	3$^1/_2$	19	35	140	27	1	Ruhe u. Reizung ab-wechselnd.
	do.	II.	17	27	0	22	5,25	160	25	1	Ruhe u. Reizung ab-wechselnd, d. endlich 4 Std. lange Ruhe.
	Strophanthin 1 : 200000, 10 ccm	III.	16	25	0	23	25	100	15	5	Fortdauernde Rei-zung, allmähliche Er-holung.
58.	do.	I.	32	23	4	14	15	50	21	0	Vollständige Erholung bei fortd. Reizung.
							1,10	85	21	0	55 Min. lange Ruhe.
	Digitoxin 1 : 400000, 10 ccm	II.	20	21	4	14	30	90	6	8	Keine Erhol. während der Reizung.
							1,20	185	21	0	Ruhe vollständige Er-holung, dann noch
							5,20	220	21	0	4 Std. lange Ruhe.
	Strophanthin 1 : 200000	III.	23	21	4	16	16	50	21	0	Vollständige Erholung während der Rei-zung.

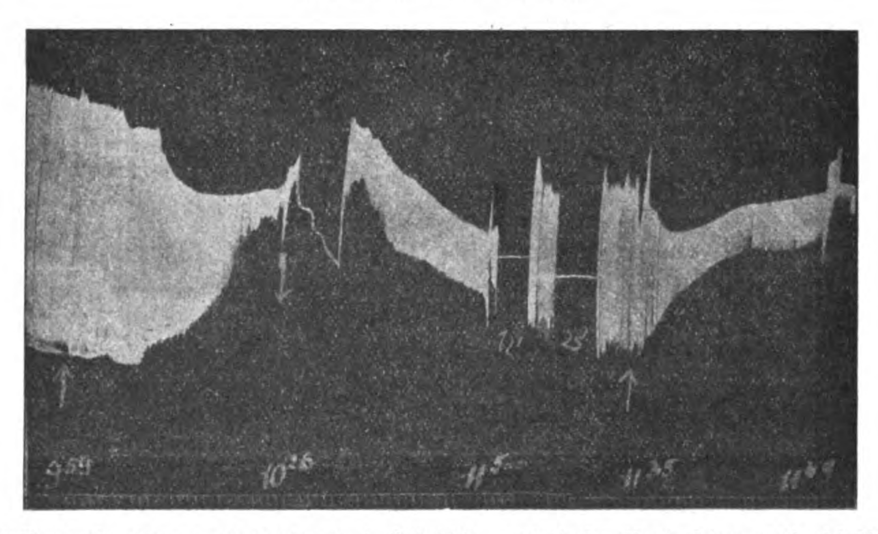
Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe i. mm vor d. Vergiftung	Wirkung		Auswaschung		Nach d. Auswaschung		Bemerkungen
					Kurvenhöhe in mm	Tonussteigerung in mm	Dauer Std. — Min.	Menge in mm	Kurvenhöhe i. mm	Tonussteigerung	
60.	Strophanthin 1 : 200 000	I.	45	30	10	8	6	40	30	0	Vollständige Erholung während d. Reizung.
	Digitoxin 1 : 400 000	II.	30	30	6	14	60	120	5	8	Keine Erhol. während der Reizung.
62.	Digitoxin 1 : 800 000, 10 ccm	I.	35	28	6	14	45	110	22	0	Erholung während d.
							4,30	110	22	1	Reizung, Ruhe.
	Strophanthin 1 : 400 000, 10 ccm	II	38	22	6	11	25	65	17	1	Erholung während d. Reizung.
64.	Digitoxin 1 : 800 000	I.	50	18	5	8	25	65	17	0	do.

Kurve 3 (Versuch Nr. 50).



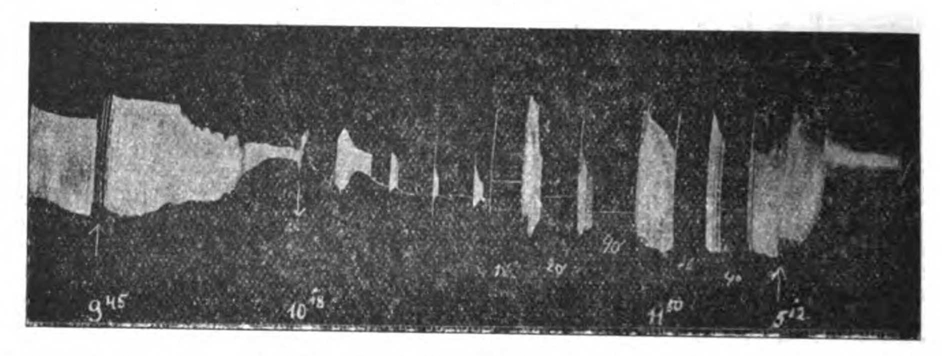
8^{57} Erste Vergiftung mit Digitoxin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 19 Min. Von 9^{10} Auswaschung in Ruhe, weil Reizung um 9^{10}, 9^{24}, 9^{30}, 9^{33} Kontraktur verursacht. 10^{39} Zweite Vergiftung mit Digitoxin 1 : 200 000: keine Latenzzeit, Kontraktur nach $8\frac{1}{2}$ Min. Von 10^{48} Auswaschung, auf Reizung wiederholt Kontraktur. 12^{06} normale Kurvenhöhe.

Kurve 4 (Versuch Nr. 52).

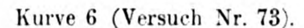


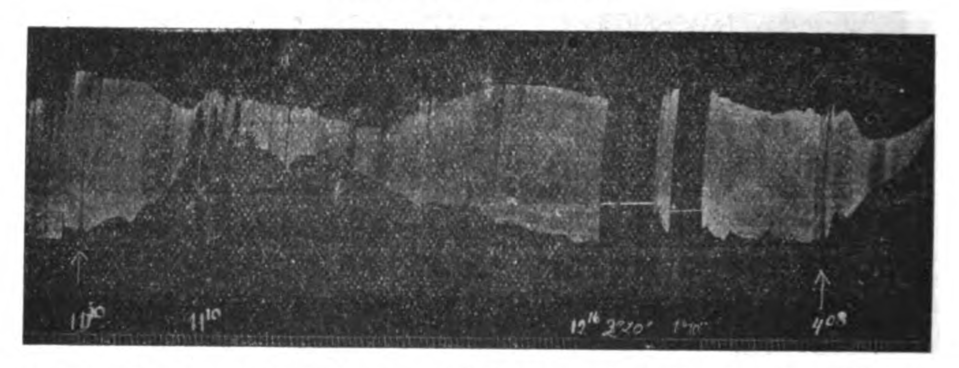
9^{59} Erste Vergiftung mit Digitoxin 1 : 300 000: systolische Kontraktur nach 24 Min. 10^{25} Auswaschung in Ruhe. 10^{33} Reizung: Kontraktur; 10^{51}—11^{03} und 11^{05}—11^{30} Ruhe. 11^{35} Zweite Vergiftung mit Digitoxin 1 : 300 000; keine Latenzzeit, unvollständige Kontraktur nach ca. 14 Min.

Kurve 5 (Versuch Nr. 54).



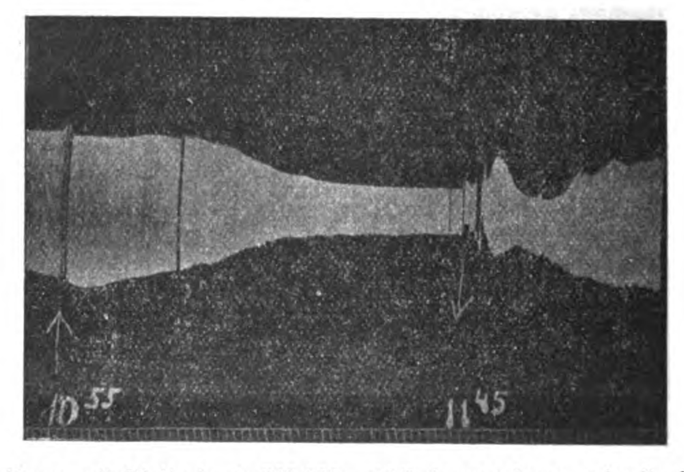
9^{25} Erste Vergiftung mit Digitoxin 1 : 400 000: komplette Wirkung nach 31 Min. Von 10^{18} Auswaschung in Ruhepause, Reizung verursacht Kontraktur. 5^{12} Zweite Vergiftung mit Digitoxin 1 : 400 000: komplette Wirkung nach 8 Min.


Kurve 6 (Versuch Nr. 73).



10^{49} Erste Vergiftung mit Digitoxin 1 : 200 000: nach 20 $^1/_2$ Min. komplette Wirkung. Von 11^{10} Auswaschung bei einer Frequenz von 14 pro Minute; langsame Erholung. 12^{16} Normale Kurvenhöhe; zirkulierende Auswaschung bis 3^{45}, dann Reizung mit normaler Frequenz. 4^{08} Zweite Vergiftung mit Digitoxin 1 : 200 000: keine Latenzzeit, komplette Wirkung in 16 Min.

Kurve 7 (Versuch Nr. 64).



10^{55} Vergiftung mit Digitoxin 1 : 800 000. 11^{45} Auswaschung, schnelle Erholung.

Kurve 8 (Versuch Nr. 58).



8^{28} Erste Vergiftung mit g-Strophanthin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 32 Min. Von 9^{01} Auswaschung bei normaler Reizung. Erholung. Von 9^{21}—10^{03} Ruhe. 10^{10} Zweite Vergiftung mit Digitoxin 1 : 400 000: systolische Kontraktur nach 20 Min. Von 10^{31} Auswaschung bei fortdauernder Reizung: keine Erholung. Von 11^{00}—11^{47} Ruhe und Reizung abwechselnd. 11^{47} normale Kurvenhöhe. 3¼-stündige Ruhe. 3^{04} Dritte Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: Kontraktur nach 24 Min. Von 3^{28} Auswaschung bei normaler Reizung: schnelle Erholung in 16 Min.

Wenn man die Auswaschung während der Herzruhe beginnt, löst sich die systolische Kontraktur allmählich auf, wird aber das Herz jetzt mit normaler Frequenz gereizt, so tritt trotz der fortdauernden Auswaschung wieder eine Tonussteigerung auf. Darum muss man wenigstens 30—45 Minuten lang die Durchspülung im Herzstillstand fortführen und nur danach kann man eine weitere Erholung des schlagenden Herzens erreichen. (Versuch 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, Kurve 3, 5.)

Die Tonusabnahme ist in der Ruheperiode nicht nur durch die Auswaschung verursacht, weil allein die Ruhepause eine Lösung der systolischen Kontraktur auch bei nicht ausgewaschenem Herzen hervorrufen kann[1]).

Eine Erholung des arbeitenden Herzens wurde nur dann beobachtet, wenn dieses mit einer sehr niedrigeren Frequenz von 14 pro Minute gereizt war (Versuch 73, Kurve 6) oder wenn das Herz mit niedrigeren Konzentrationen (1 : 800000) vergiftet wurde. (Versuch 62, 64, Kurve 7.)

Nach einiger Zeit wurde die normale Kurvenhöhe wieder erreicht, dies bedeutet aber auch beim Digitoxin keine vollständige Giftentfernung, wie es die zweite und dritte Vergiftung zeigt, deren Wirkungszeiten stets viel kürzer waren, als die der ersten. Nur ausnahmsweise beobachtete ich beim Digitoxin eine beinahe vollständige Reversibilität (Versuch 56 und 73), auch nach einer sehr langdauernden (3—5 Std.) Auswaschung dauerte die zweite Vergiftung viel kürzer als die erste. Auch in diesem Sinne ist also das Digitoxin schwerer auswaschbar als das Strophanthin, bei welchem eine vollständige Giftentfernung nach einer langdauernden Durchspülung stets nachweisbar war.

Die Unterschiede zwischen dem Strophanthin und Digitoxin zeigen die Versuche 57, 58, 60, 62, Kurve 8, in welchen beide Gifte nacheinander an demselben Herzen angewandt wurden: das Strophanthin war in jedem Versuch während der Reizung mit normaler Frequenz auswaschbar, das Digitoxin aber nicht.

---

1) v. Issekutz, a. a. O. S 176.

Versuche mit Adigan.

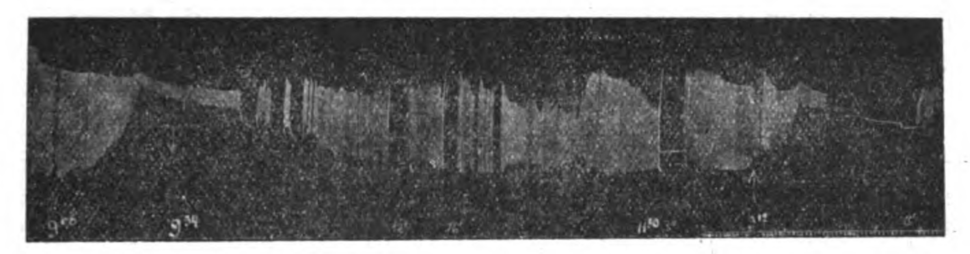
Das Adigan (Richter) ist ein 10 proz. wässeriges Digitalisextrakt, aus welchem die reizenden Digitalissaponine mit Cholesterin entfernt sind.

Das Adigan zeigte eine ähnliche Reversibilität wie das Digitoxin. Während der Reizung mit normaler Frequenz wurde keine Erholung erreicht (Versuch 65—67, 69, Kurve 9, 10), nur nach einer Ruhepause oder beim sehr langsam schlagenden Herzen. (Versuch 70—72.) Die zweiten und dritten Vergiftungen zeigten gewöhnlich einen viel schnelleren Verlauf und keine Latenzzeit wie die erste. Nur in zwei Versuchen (70 und 71) wurden die wasserlöslichen Digitalisglykoside durch langdauernde Auswaschung ganz entfernt.

Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe i. mm vor d. Vergiftung	Wirkung: Kurvenhöhe in mm	Wirkung: Tonussteigerung in mm	Auswaschung: Dauer Std. — Min.	Auswaschung: Menge i. ccm	Nach d. Auswaschung: Kurvenhöhe	Nach d. Auswaschung: Tonussteigerung	Bemerkungen
66.	Adigan 1 : 100, 10 ccm	I.	10	23	0	21	5	150	17	2	Reizung veru… Kontraktur, d… Auswaschung i. …
		II.	6	17	0	22					Keine Latenzzeit.
65.	Adigan 1 : 200, 10 ccm	I.	19	19	3	14	4,07	100	19	0	Bei fortdauernder … zung 20 Min. … Erholung, dann … und Reizung 10 … Min. abwechseln…
	do.	II.	10	19	1	15					Keine Latenzzeit. …
67.	do.	I.	20	25	4	17	5,46	300	21	0	Keine Erholung … fortdauernd. Rei… (18 Min.), dann … und Reizung … wechselnd.
	do.	II.	10	21	4	16					
68.	do.	I.	16	25	3	21	1,15	240	20	1	Erholung bei … Reizung.
		II.	12½	20	4	20					
69.	do.	I.	20	22	6	14	5,30	400	15	2	Keine Erhol. wä… der Reizung, s… Ruhe und Rei… 10 pro Min. abwe…
	do.	II.	17	15	4	13					
70.	do	I.	32½	23	5	12	1,08	210	20	0	Vergiftung und … waschung bei … Reizfrequenz v… pro Min. Erho… während d. Rei…
	do.	II.	19	20	4	14	3,42	320	20	0	Keine Latenzzeit. … holung während … Reizung, später…
	do.	III.	30	20	5	12					
71.	Adigan 1 : 400, 10 ccm	I	34	31	5	17	33	40	24	0	Erholung bei … Reizung von 14 … Min.
	do.	II.	25	25	5	18	4,20	160	23	0	Erholung während … Reizung 14 pro …
	do.	III.	30	23	3	20					
72.	do.	I.	ca. 40	19	5	8	1,06	90	19	0	do.
	do.	II.	ca. 30	19	5	10					

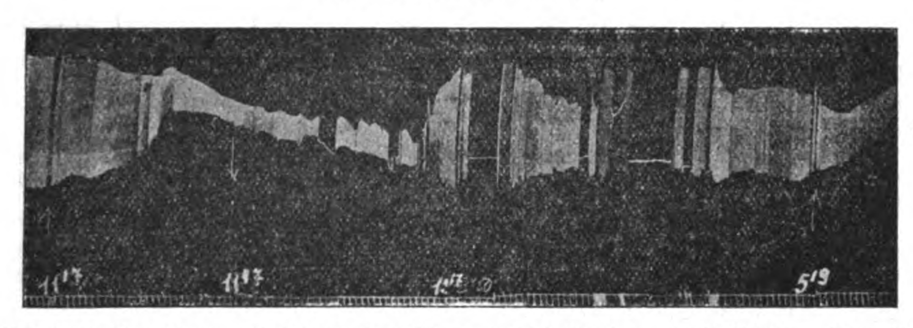


Kurve 9 (Versuch Nr. 67).



9^{06} Erste Vergiftung mit Adigan 1 : 200: nach 20 Min. komplette Wirkung. Von 9^{34} bis 9^{49} Auswaschung bei Reizung: keine Erholung. Ruhepausen. 3^{12} Zweite Vergiftung mit Adigan 1 : 200: komplette Wirkung nach 10 Min.

Kurve 10 (Versuch Nr. 69).



11^{17} Erste Vergiftung mit Adigan 1 : 200: komplette Wirkung nach 20 Min. Von 11^{47} Auswaschung, keine Erholung bei fortdauernder Reizung. Von 12^{17}—4^{07} Ruhepause. 5^{19} Zweite Vergiftung mit Adigan 1 : 200: keine Latenzzeit, Kontraktur nach 17 Min.

Versuche mit Helleborein.

Auch die Auswaschbarkeit des Helleboreins (Merck) war geringer, als die des Strophanthins. Nur in einem Versuche erholte sich das Herz bei fortdauernder Reizung (Versuch 31, Kurve 12), in einem andern musste ich die Auswaschung bei Ruhe ausführen, weil die Reizung wiederholt eine systolische Kontraktur des in der Ruhepause erweiterten Herzens verursachte. (Versuch 30, Kurve 11.) In einem dritten Versuche (35) erholte sich das Herz überhaupt nicht. Wenn das Herz mit Strophanthin und Helleborein abwechselnd vergiftet wurde (Versuch 49, Kurve 13), dann zeigten sich die Unterschiede am schönsten: Nach der Strophanthinvergiftung erholte sich das Herz während der Reizung so vollständig, dass das Helleborein nach einer einstündigen Auswaschung eine normale Vergiftungszeit zeigte. Die Auswaschung des Helleboreins war nur in Ruhepausen durchführbar, und trotz einer $4^1/_2$ stündigen Durchspülung hatte das Strophanthin bei der dritten Vergiftung eine viel kürzere Vergiftungszeit als bei der ersten.

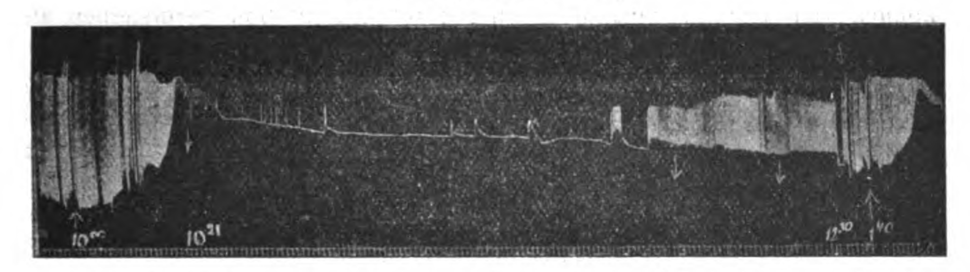
Versuche mit Erythrophlein und Saponin.

Bei diesen Giften konnte ich auch nach einer sehr langdauernden Auswaschung keine Erholung erreichen. (Kurve 14, 15.)

Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe i. mm vor d. Vergiftung	Wirkung		Auswaschung		Nach d. Auswaschung		Bemerkunge[n]
					Kurvenhöhe in mm	Tonussteigerung in mm	Dauer Std. — Min.	Menge in ccm	Kurvenhöhe i. mm	Tonussteigerung	
33.	Helleborein 1 : 10 000, 10 ccm	I.	23	27	$^1/_2$	26	2	50	15	6	Auswaschung bei R[ei]zung, dann 3 st[ün]dige Ruhepause.
							5	60	15	4	
	do.	II.	$15^1/_2$	15	$^1/_2$	15					
30.	do.	I.	21	24	2	23	55	10	—	12	Auswaschung i. Ru[he]pause, auf Reiz[ung] systolische Kontr[ak]tur.
							1,30	30	12	10	
							3	40	17	5	Nach $1^1/_2$ stünd. Ru[he]pause.
	do.	II.	10	17	2	18					
35.	do.	I.	16	22	$^1/_2$	20	1	50	10	9	Ruhe, dann Reizun[g] keine Erholung.
31.	Helleborein 1 : 20 000, 10 ccm	I.	45	16	$2^1/_2$	14	1,20	25	16	$1^1/_2$	Erholung b. Reizun[g]
		II.	28	16	3	11					
32.	do.	I.	41	22	$5^1/_2$	10	40	50	9	2	Reizung: keine Erholung.
							4,20	50	22	0	Erholung n. $3^1/_2$ stünd. Ruhepause.
	do.	II.	31	22	5	12	60	30	5	7	Reizung: keine Erholung.
							4	30	15	5	Ruhepause: Erholung.
40.	do.	I.	34	22	$4^1/_2$	14	40	30	14	0	Auswaschung i. Ruhepause.
	do.	II.	18	14	$2^1/_2$	8					
41.	do.	I.	24	25	4	21	4,40	30	22	5	do.
	do.	II.	25	22	3	16					Also vollständige Erholung.

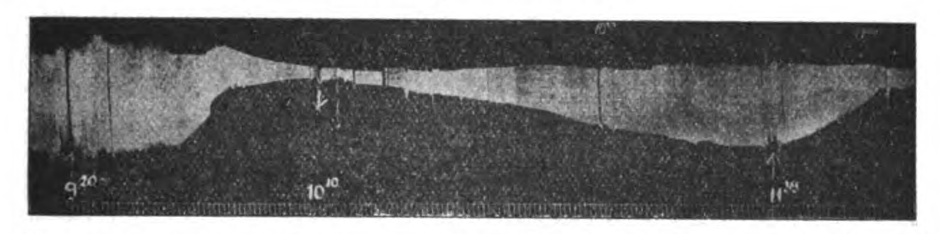
Versuchs-Nr.	Giftlösung	Vergiftung	Wirkungszeit Min.	Kurvenhöhe vor d. Vergiftung i. mm	Wirkung		Auswaschung		Nach d. Auswaschung		Bemerkungen
					Kurvenhöhe in mm	Tonussteigerung in mm	Dauer Std. — Min.	Menge	Kurvenhöhe	Tonussteigerung	
79.	Erythrophlein 1 : 600 000, 10 ccm	I.	14	16	$^1/_2$	15	4	70	3	15	Geringe Tonusverminderung durch Ruhe und Auswaschung keine Erholung.
80.	Erythrophlein 1:1 250 000, 10 ccm	I.	16	20	0	14	40	50	—	14	Lähmung während d. Auswaschung.
82.	do.	I.	24	34	0	26	1,30	180	—	20	Lähmung.
83.	Erythrophlein 1:2 500 000, 10 ccm	I.	42	41	4	29	$5^2/_5$	230	6	23	Ruhe u. Reizung abwechselnd, keine Erholung.
81.	Erythrophlein 1:5 000 000, 10 ccm	I.	48	17	3	10	3,50	150	0	8	Lähmung.
90.	Sapotoxin 1 : 20 000, 10 ccm	I.	40	15	8	6	1,10	260	7	8	Reizung 14 pro Min., keine Erholung.
91.	Sapotoxin 1 : 10 000, 10 ccm	I.	8	22	1	14	1,20	270	8	- 3	Reizung u. Ruhe abwechselnd, unvollständige Erholung.

Kurve 11 (Versuch Nr. 30).



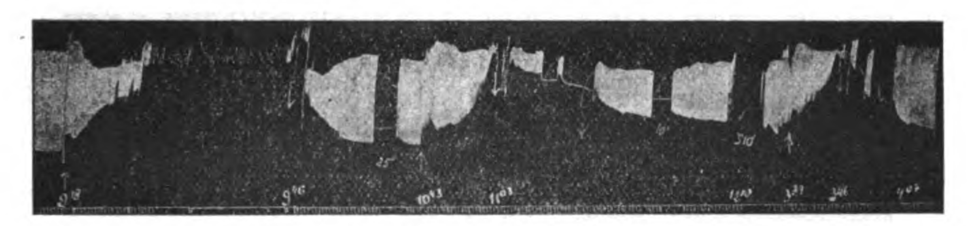
10^{00} Erste Vergiftung mit Helleborein 1 : 10000: systolische Kontraktur nach 21 Min. Von 10^{21}—11^{22} Auswaschung in Ruhe, weil Reizung an 10^{45}, 10^{50}, 11^{00}, 11^{15} eine Kontraktur verursacht. 1^{40} Zweite Vergiftung mit Helleborein 1 : 10000. systolische Kontraktur nach 10 Min.

Kurve 12 (Versuch Nr. 31).



9^{20} Erste Vergiftung mit Helleborein 1 : 20000: komplette Wirkung nach 45 Min. 10^{10} Auswaschung, langsame Erholung bei fortdauernder Reizung. 11^{39} Zweite Vergiftung mit Helleborein 1 : 20000: komplette Wirkung nach 28 Min.

Kurve 13 (Versuch Nr. 49).



9^{19} Erste Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 22 Min. Von 9^{46} Auswaschung: Erholung. 10^{43} Zweite Vergiftung mit Helleborein 1 : 10000: komplette Wirkung nach 20 Min. Von 11^{03} Auswaschung: Erholung nur nach wiederholten Ruhepausen. 3^{34} Dritte Vergiftung mit Strophanthin 1 : 200 000: komplette Wirkung nach 12 Min. Von 3^{46} Auswaschung; schnelle Erholung.

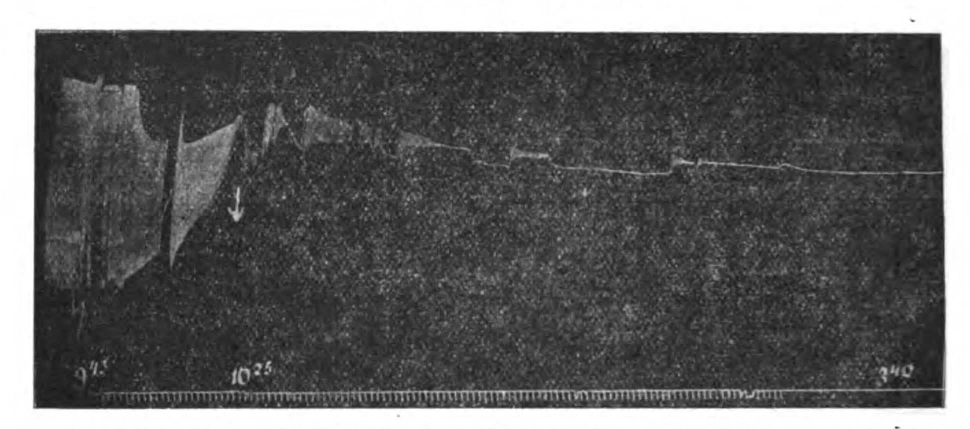
Wir wissen, dass die Digitalisgifte aus dem Blut sehr schnell verschwinden [Lothak v. Lotha[1]), Gottlieb[2])], doch haben diese bekanntlich eine sehr anhaltende Nachwirkung, anderseits können sie leicht zur kumulativen Vergiftung führen. Diese Eigenschaften kann man auf ihre in wirksamer Form stattfindende feste Bindung zurückführen, welche auch durch diese Auswaschungsversuche bewiesen ist. Eine vergleichende Untersuchung am Tier zeigt, dass die Nachwirkung des Strophanthins

1) v. Lothak, Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 48. S. 144.

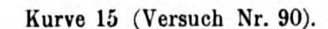
2) R. Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917. Bd. 82. S. 1.

ungleich flüchtiger ist, als die des Digitoxins und Digitalins, diese letzteren können viel leichter eine Vergiftung durch Kumulation verursachen als das erstere (Gottlieb[1])]. Mit diesen Erfahrungen stehen meine Versuchsergebnisse im besten Einklang. Laut dieser sind die Digitalisglykoside besonders aus dem arbeitenden Herzen viel schwerer auswaschbar als das Strophanthin. Die ersten Gifte scheinen durch das schlagende Herz viel fester gebunden zu sein als die letzteren.

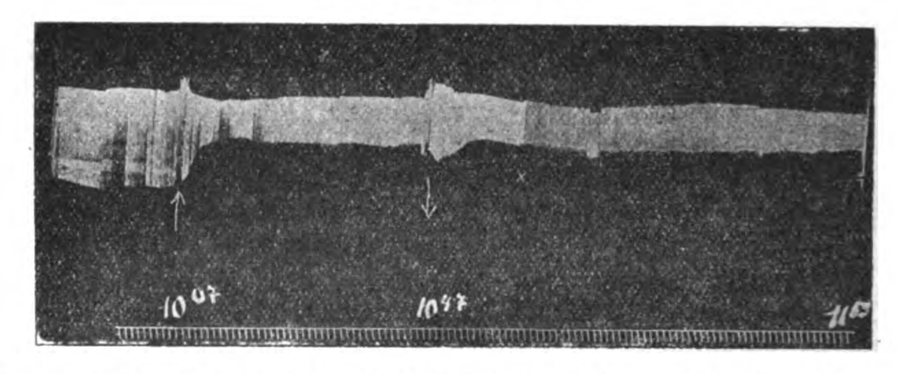
Kurve 14 (Versuch Nr. 83).



9⁴³ Vergiftung mit Erythrophlein 1 : 2500000: Kontraktur nach 42 Min. Von 10²⁵ Auswaschung: keine Erholung.



Kurve 15 (Versuch Nr. 90).



10⁰⁷ Vergiftung mit Sapotoxin 1 : 20000. Von 10⁴⁷—11⁵⁵ Auswaschung, keine Erholung.

Vor kürzerer Zeit beobachtete Gottlieb[2]), dass eine Entgiftung der Digitalissubstanzen im Froschkörper, wahrscheinlich durch eine Zerstörung dieser, stattfindet. „Gut entgiftbar sind die in den Digitalisblättern vorwiegenden Aktivglykoside und ihre Tannoidverbindungen (Digipurat); das Digitoxin cryst. wird schwerer entgiftet, das Strophanthin ist überhaupt kaum merklich entgiftbar“.

1) H. Meyer u. R. Gottlieb, Die exper. Pharm. 1914. 3. Aufl. S. 293.
2) R. Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1918. Bd. 83. S. 117.

Demzufolge, wenn keine Entfernung der Gifte aus dem Herzen, sondern eine Zerstörung dieser während der Auswaschung in meinen Versuchen stattgefunden hätte, müssten die Herzen aus den Vergiftungen mit den leicht zerstörbaren Digitalisglykosiden schneller und aus den Strophanthinvergiftungen langsamer sich erholen.

Aber in meinen Versuchen zeigten eben die Strophanthinherzen eine grössere Reversibilität als die Digitalisherzen. Für dieses gegensätzliche Verhalten des Strophanthins bei der spontanen Erholung und bei der Auswaschung führe ich als Beleg an, dass die Gifte in meinen Versuchen wirklich und hauptsächlich ausgewaschen und nicht zerstört waren.

Zusammenfassung.

1. Die mit g-Strophanthin vergifteten Eskulentaherzen erholen sich durch die Auswaschung auch bei fortdauernder rhythmischer Reizung der Herzen, hingegen nach der Vergiftung mit Digitalisglykosiden (Digitoxin, Adigan) und Helleborein nur während einer Ruhepause.
2. Die kürzeren Wirkungszeiten der zweiten Vergiftungen beweisen, dass die Giftentfernung trotz der langdauernden Auswaschung und anscheinend normaler Herzarbeit häufig unvollständig ist.
3. Das Strophanthin ist leichter auswaschbar, als die Digitalisglykoside und Helleborein.



XXII.

Aus dem chem. Laboratorium der II. med. Klinik der Charité in Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels.

III. Mitteilung[1]):
Kritisches über Leberdurchblutungsversuche, Purinumsatz und Atophanwirkung.

Von

Dr. **Hans Rosenberg,**
Volontärarzt der Klinik.

(Mit 1 Kurve im Text.)

In der ersten Mitteilung[2]) konnte über Ergebnisse berichtet werden, die bei künstlicher Durchströmung der überlebenden Hundeleber für den Purinstoffwechsel erhalten waren. Zusammengefasst lauten sie dahin, dass aus der Leber des Hundes Purinstoffe ausgeschwemmt werden können, deren Menge dem Puringehalt des jeweils vorher verabfolgten Futters direkt proportional ist und durch Zusatz von Adrenalin und Atophan zur Durchströmungsflüssigkeit wesentlich gesteigert werden kann; und zwar betraf die durch diese Pharmaka gesetzte Vermehrung die Harnsäurefraktion.

Die mit dieser Versuchsanordnung geförderten Resultate bedürfen einer kritischen Erörterung. Für die Herkunft der bei der Durchströmung gewonnenen Harnsäure und Basen bestehen mehrere Möglichkeiten; sie können entstammen:

1. der oxydativen Bildung aus Nukleproteiden oder anderen höheren und niederen Komplexen [Nukleotiden und Nukleosiden[3])] des Lebergewebes oder des Blutes,
2. der synthetischen Bildung aus Vorstufen der Durchströmungsflüssigkeit.
3. den Depots, die normalerweise in der Leber zu finden wären.

Der bei Atophandurchströmung gefundene Zuwachs an Harnsäure könnte bedingt sein

---

1) Infolge Kriegsdienstes des Verf. konnte diese Mitteilung, die zum grössten Teil schon 1914 niedergeschrieben war, erst jetzt druckfertig gemacht werden.

2) Diese Zeitschrift Bd. 14.

3) Vgl. R. Bass, Ueber Harnsäure und Nukleinstoffe im menschlichen Blute. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1913. Bd. 30. S. 196. — Thannhauser, Ueber den chemischen Aufbau des Nukleinsäuremoleküls usw. München 1917. (Habilitationsschrift.)



1. durch Beschleunigung der oxydativen Bildung,
2. durch Begünstigung der Synthese,
3. durch Hemmung der normalen Urikolyse,
4 durch Mobilisierung.

Auch im überlebenden Organ entstehen Basen, Harnsäure und Allantoin oxydativ der Reihe nach aus nukleinartigen (im weitesten Sinne) Substanzen — und vielleicht in noch höherem Masse als innerhalb des lebenden Organismus. Der Anteil dieser Bildungsweise an der Vermehrung der besagten Stoffe im Blut nach der Durchleitung lässt sich vorläufig nicht bestimmt angeben. Eine sichere Vorstellung über den Umfang dieses Vorganges ist (wenigstens jetzt) auch nicht durch die zeitliche Verfolgung seines Verlaufes zu gewinnen, die Burian[1]) in seiner ausgezeichneten Arbeit über die oxydative und vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure in Rinderleberauszug zum eindeutigen Resultat führte. Alle Vorteile der Anordnung, die seine Versuche vor den von ihm kritisierten Wiener'schen[2]) hatten: die Verwendung eines purinarmen, fermenthaltigen Leberextraktes, der Zusatz nur einer Base, des Xanthins — aller dieser Vorteile entbehrt der Durchströmungsversuch. Um für diesen eine entsprechende Berechnung zu machen, wären nicht nur an Stelle der beiden einfachen Differentialquotienten Burian's viel kompliziertere Ausdrücke nötig, sondern es bedürfte vor allem einer quantitativen Bestimmung aller Nukleinsubstanzen der Leber und des Blutes vor und nach der Durchströmung, ferner der freien Basen und der Harnsäure. Dabei würde man aus technischen Gründen die Nukleinsubstanzen nur summarisch nach totaler Hydrolyse bestimmen können; auch die freien Basen des Blutes und der Leber würden sich bei den kleinen Mengen kaum trennen lassen. Ausschlaggebend gegenüber diesem Vorgehen ist aber, dass die ermittelte Abnahme der Nukleine innerhalb der Fehlergrenzen liegen würde, wodurch ein auch nur angenäherter Ueberblick unmöglich würde. Aussichtsreicher wäre der Nachweis, wenn es gelänge, das Allantoin im Blut quantitativ zu ermitteln; dann könnte man von folgender Modifikation der Burian'schen Gleichungen ausgehen:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 \,(a+z-x)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2 \,(b+x-y)$$

worin

a = molekulare Anfangskonzentration
$a+z-x$ = zur Zeit t herrschende molekulare Konzentration
z = zur Zeit t aus höheren Komplexen gebildete molekulare Menge
x = zur Zeit t umgewandelt molekulare Menge (= Harnsäurezuwachs)

} der freien Basen im Blute

1) Burian, Ueber oxydative und vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure in Rinderleberauszug. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 43. S. 497.

2) H. Wiener, Ueber synthetische Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 1902. Bd. 2. S. 42.

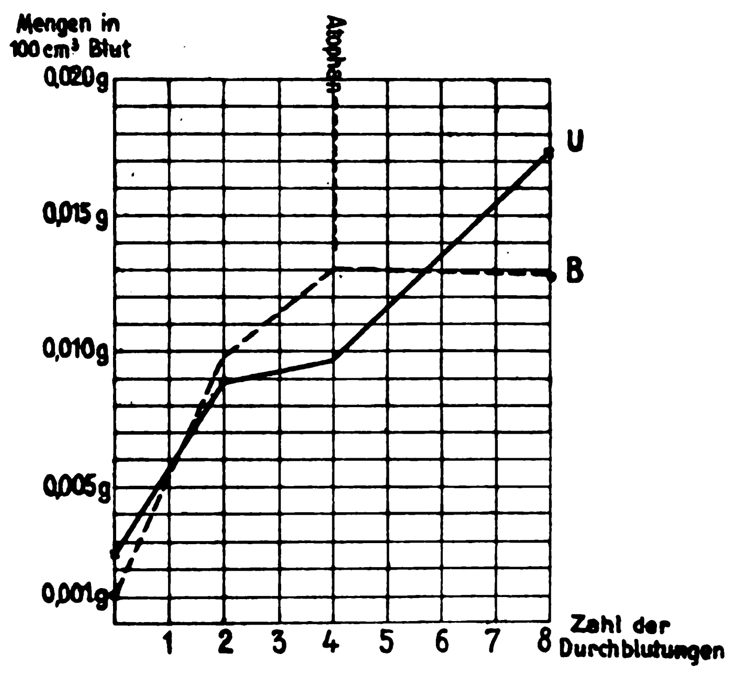


b = molekulare Anfangskonzentration
$b + x - y$ = zur Zeit t bestehende molekulare Konzentration
y = zur Zeit t zersetzte molekulare Menge (= Allantoinzuwachs)
} der Harnsäure im Blute
k_1 = Konzentration der Desamidase + Xanthinoxdase
k_2 = Konzentration der Urikooxydase.

Dabei wäre vorausgesetzt, dass die Konzentration der Fermente bzw. die Stärke ihrer Wirksamkeit während ein und desselben Durchströmungsversuches konstant bliebe; ferner, dass die untersuchten Substanzen proportional ihrer Bildungsmenge und -geschwindigkeit in die durchgeleitete Flüssigkeit überträten und die in Blut und Leber vorgebildete Allantoinmenge von zu vernachlässigender Kleinheit wäre. Unter diesen Umständen muss die zur Zeit t gefundene molekulare Konzentration der freien Basen im Blute ($a + z - x$) einen ganz bestimmten Wert haben, um die Bedingung der Gleichung zu erfüllen: dass alle neu entstandene Harnsäure ausschliesslich von abgebauten Basen herrührt; ist der Wert kleiner, so muss eine andere Quelle für die Harnsäure vorhanden sein. Allerdings ist auch diese Betrachtung nur angenähert, da sie schon in der mathematischen Fassung auf eine isolierte Behandlung der Basen und ihrer Fermente verzichtet.

Soll aber weiter hervorgehen, dass die Basen sich ihrerseits aus höheren Verbindungen ergänzen, so ist nötig, dass die zu verschiedenen Zeiten des Versuches erhaltenen Werte einem Kurvenbilde entsprechen, das sich nach den Untersuchungen Burian's folgendermassen verhalten muss: solange mehr Basen als Harnsäure vorhanden sind, wird mehr Harnsäure gebildet als zersetzt, d. h. der Harnsäurespiegel in der Durchströmungsflüssigkeit steigt, der Basenspiegel sinkt, wofern nicht die Basen einen Zuzug durch den Abbau höherer Komplexe erhalten. Sobald das Harnsäureniveau das der Basen erreicht hat, wird eben so viel Harnsäure gebildet wie zerstört; bei entsprechender Versuchsdauer muss, da die Zahl der Basen begrenzt ist, ihre Menge geringer werden als die der Harnsäure, und dann wird weniger Harnsäure gebildet als weiteroxydiert, d. h. sobald die Basen unter das Niveau der Harnsäure gesunken sind, kann die Harnsäuremenge nur abnehmen — es sei denn, dass sie von anderer Seite aus vermehrt werde, z. B. durch gehemmte Urikolyse usw. Daraus folgt: von Basenmengen, deren Werte eine unter dem Harnsäureniveau gelegene Parallele zur Abszissenachse bilden, kann nicht (wie etwa die einfache Betrachtung dieser Basenkurve als Resultante aus Zufluss und Abgabe vermuten macht) eine Steigerung der Harnsäuremenge abstammen; ebensowenig ist aber ein dauernder Anstieg der Harnsäurekurve aus über dem Harnsäureniveau parallel zur Abszissenachse gelegenen Basenmengen möglich — denn unfehlbar müsste die Harnsäurekurve das Basenniveau erreichen und damit wäre ihr Stillstand oder Abfall gegeben. Daher kann man schliessen: wenn der dauernde Harnsäureanstieg aus Basen stammt, die sich aus den gleichsam unendlich grossen Nukleinmassen der Leber ergänzen, so muss die Menge der freien Basen ebenfalls in einer steigenden Kurve verlaufen, was der begrenzte Vorrat an vorgebildeten freien Basen bei genügend langer Versuchsdauer nicht gestattet.

Sollten bei der Durchströmung dieselben Beziehungen vorliegen wie im Reagenzglasversuch Burian's, so könnte man zunächst auf die Bestimmung des Allantoins, die eine Berechnung ermöglichen würde, verzichten, und aus dem Kurvenlauf schon Aufschluss über die Herkunft der Harnsäure erhalten. Leider habe ich eine solche Untersuchung bei zusatzfreier Durchblutung versäumt; dagegen vermag vielleicht die der ersten Mitteilung entnommene Kurve ein Bild über den Vorgang unter Atophanwirkung zu entwerfen:



Am Ende der vierten Durchströmung steht das Basenniveau etwa drei Einheiten höher als das der Harnsäure; diese beginnt nunmehr einen mächtigen Anstieg, der nach der achten Durchströmung vier Einheiten über dem Basenniveau steht, das während dieser Zeit nur äusserst wenig gesunken ist. Daraus geht hervor, dass der Harnsäurezuwachs in der Hauptsache nicht von in dieser Zeit abgebauten Nukleinen, höchstwahrscheinlich auch nicht von den freien Basen (die eventuell in früheren Durchblutungen aus dem Nuklein entstanden) herrührt, sondern einer Atophanwirkung entspringt — die, wie noch gezeigt werden soll, weder in Oxydationsbeschleunigung (direkter) noch -hemmung zu suchen ist.

Die Frage, ob die Säugetierleber Harnsäure synthetisch zu bilden vermöge, ist mehrfach behandelt worden[1]). Wiener[2]) beschrieb Ver-

1) Entgegen der verbreiteten Anschauung, dass das milchsaure Ammonium bei der Durchströmung der Vogelleber als Harnsäurebildner erkannt und bewiesen sei, mag hier an neuere Arbeiten erinnert werden, die diese Ansicht als nicht zwingend begründet erscheinen lassen. Vgl. E. Friedmann u. H. Mandel, Ueber die Bildung der Harnsäure in der Vogelleber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Suppl.-Bd. 1908. Schmiedeberg-Festschrift. S. 199. — M. Glaeserow, Ueber den zeitlichen Verlauf der Harnsäurebildung bei der Durchblutung der Gänseleber. Inaug.-Diss. Berlin 1913.

2) H. Wiener, loc. cit.



suche, in denen aus anderen Organen gewonnene Extrakte einer Kolatur aus Leberbrei zugesetzt wurden; dabei bewirkte ein die alkohollöslichen Substanzen (nach dem Verf. Harnsäure-Vorstufen) enthaltendes Extrakt eine stärkere Vermehrung der Harnsäure in der Leberkolatur als das die wasserlöslichen Substanzen (Nukleine usw.) enthaltende Extrakt. Ausser mit diesen in ihrer chemischen Natur undefinierten Vorstufen arbeitete Wiener mit bekannten Substanzen; er fügte zu Rinderleberkolatur Tartronsäure oder ihr Ureid, die Dialursäure und fand eine vermehrte Harnsäurebildung. Diese Untersuchungen nahm Burian[1]) — wie schon geschildert — mit verbesserter Technik wieder auf und kam zu folgendem Ergebnis: bei Digestion purinbasenarmer Extrakte ohne Xanthinzusatz, aber unter Zufügung von Tartron- oder Dialursäure zeigt sich keine Steigerung der Harnsäurebildung (gegenüber der Digestion des einfachen Extraktes, bei dem die Harnsäurebildung fast gleich Null ist). Wird dagegen dem Extrakt Xanthin + Dialur- oder Tartronsäure zugesetzt, so entsteht (bei nicht zu langer Versuchsdauer) mehr Harnsäure als bei der Digestion des xanthinhaltigen Auszuges allein; damit ist eine entsprechende Steigerung der Xanthinabnahme verbunden: d. h. der Zusatz beschleunigt die enzymatische Xanthinoxydation, während die Geschwindigkeit der Harnsäurezersetzung unverändert bleibt. Ebenso, wenn auch schwächer, wirkt Salizylsäure — wofür nicht etwa die Alkaleszenzabnahme verantwortlich. Also war nur die oxydative, nicht synthetische Entstehung der Harnsäure bewiesen. Demgegenüber versuchte Ascoli mit seinen Mitarbeitern in einer Reihe von Veröffentlichungen[2]) den Nachweis einer synthetischen Harnsäurebildung zu führen: die Leberkolaturen zugesetzte Harnsäure wird bei Luftdurchleitung zerstört, bei darauffolgendem Sauerstoffabschluss, besonders aber bei CO_2-Zuführung, wiedergebildet; der Basengehalt blieb in dem einen darauf geprüften Versuch fast konstant, in einem anderen war er geringer als die später gefundene Harnsäuremenge. In den Basen soll also nicht die Quelle einer oxydativen Entstehung gelegen sein, vielmehr soll die Harnsäure gleichsam durch einen reversiblen Prozess aus den vorher gelieferten Spaltprodukten entstehen. In analoger Anordnung geht dieser Vorgang auch bei der Durchströmung der überlebenden Leber vonstatten; die Möglichkeit, dass unter Sauerstoffzufuhr Harnsäure retiniert, auf Kohlensäuredurchleitung wieder abgegeben werde, dass dabei Harnsäure oxydativ aus Basen entstehe, wird widerlegt. Ebenso erfolgt unter O_2-Abschluss. oder CO_2-Zuleitung Harnsäurebildung sowohl in Leberextrakten als im überlebenden Organ nach Zusatz von

1) R. Burian, loc. cit.

2) Ascoli u. Izar, Quantitative Rückbildung zugesetzter Harnsäure nach vorausgegangener Zerstörung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908—1909. Bd. 58. S. 529. — Bezzola, Izar u. Preti, Wiederbildung zerstörter Harnsäure in der künstlich durchbluteten Leber. Ebenda. 1909. Bd. 62. S. 229. — Ascoli u. Izar, Harnsäurebildung in Leberextrakten nach Zusatz von Dialursäure und Harnstoff. Ebenda. 1909. Bd. 62. S. 347. — L. Preti, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäurebildung. 4. Mitteilung. Ebenda. 1909. Bd. 62. S. 354. — G. Izar, desgl. 5. Mitteilung. Ebenda. 1910. Bd. 64. S. 62. — Derselbe, desgl. 6. Mitteilung. Ebenda. 1910. Bd. 65. S. 76. — Derselbe, desgl. 7. Mitteilung. Ebenda. 1911. Bd. 73. S. 317.



Dialursäure und Harnstoff. Die Wiederbildung zerstörter Harnsäure, wie ihre Neubildung aus den genannten Zusätzen, beruht auf dem Zusammenwirken eines in der Leber (und Milz) vorhandenen koktostabilen und alkohollöslichen Fermentes und eines im Blute enthaltenen Fermentes; letzteres fehlt bei Hungertieren, und Izar meint, dass diese Tatsache an Schittenhelm's[1]) Misserfolgen — der ebenso wie Wiechowski[2]) eine vergebliche Nachprüfung unternahm — Schuld sein könne. Diese beiden Autoren sind der Ansicht, dass die synthetische Entstehung der Harnsäure beim Säugetier keineswegs bewiesen sei, und Wiechowski (l. c.) meint, „in allen diesen Fällen dürfte es sich, wie in den Versuchen von Wiener, um durch irgendwelche Umstände beschleunigte oxydative Harnsäurebildung aus den Organpurinen bzw. um gleichzeitige Hemmung der oxydativen Weiterzerstörung der gebildeten Harnsäure handeln". Wie dem auch sei — in den von mir vorgenommenen Versuchen sind die obigen Bedingungen: Sauerstoffabschluss oder Kohlensäurezufuhr — nicht erfüllt, vielmehr wurde stets frisch arterialisiertes Blut durchgeleitet, so dass diese vielleicht doch mögliche, aber wohl unphysiologische Art der synthetischen Harnsäurebildung auszuschliessen ist. Experimentell wäre fernerhin diese Möglichkeit auszuschalten durch Benutzung von Ringerlösung zur Durchströmung.

Es bleibt demnach nur übrig, als Quelle der bei der Durchströmung festgestellten Harnsäurevermehrung Vorräte in der Leber anzunehmen, die aus (vielleicht physikalisch adsorbierter) Harnsäure bestehen, daneben sind Depots von Purinbasen vorhanden, denen vermutlich ein Teil des Basen- und Harnsäurezuwachses in der Durchströmungsflüssigkeit zuzuschreiben ist. Dass die Tatsache der Harnsäurezunahme in dem durchgeleiteten Blute nicht schon bei den zahlreichen früher vorgenommenen Durchströmungen der Hundeleber beobachtet wurde, ist in dem Vorgehen der älteren Forscher begründet: nicht nur wurde die Leber vor dem Versuch mit Blut oder Ringerlösung ausgespült (die nicht analysiert wurden), sondern man machte auch zur Durchströmungsflüssigkeit Zusätze, die den in Frage stehenden Harnsäurezuwachs verdeckten. So benutzte z. B. Ascoli[3]) übersättigte Harnsäurelösungen zur Durchblutung; entsprechend den obigen Darlegungen wurde ein grosser Teil der Harnsäure zerstört[4]), so dass ein Harnsäurezuwachs verborgen bleiben musste, selbst wenn nicht schon zuvor die Leber zum grossen Teil leergewaschen gewesen wäre.

Ueber den Gehalt der Säugetierleber an freier (oder auch physikalisch gebundener) Harnsäure und Basen unter verschiedenen Bedingungen

1) A. Schittenhelm, Der Nukleinstoffwechsel in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. 1910. Bd. 4. S. 505.

2) W. Wiechowski, Die Purinstoffe und das Allantoin in Neubauer-Huppert's Lehrbuch. 1913. Bd. 2. S. 1003. Daselbst auch weitere Literaturangaben S. 908, 1003, 1004.

3) G. Ascoli, Ueber die Stellung der Leber im Nukleinstoffwechsel. Pflüger's Archiv. 1898. Bd. 72. S. 340.

4) Tatsächlich erfolgte der grösste Harnsäureverlust in dem Versuch, bei dem mit der Lösung vom höchsten Harnsäuregehalt durchströmt wurde.



scheinen Bestimmungen nicht vorzuliegen; für die Vogelleber hat v. Schröder[1]) nachgewiesen, dass ihr Harnsäuregehalt von der verabreichten Nahrung abhängt: er betrug bei Maisfütterung 0,0075 pCt., bei 40 stündigem Hunger nach vorheriger Gerstenfütterung 0,011 pCt., bei Fleischnahrung 0,054—0,140 pCt., er überstieg die Harnsäuremenge des Blutes um das 6—14,5 fache. Friedmann und Mandel[2]) fanden in den Lebern von Gänsen, die zwei Tage gehungert hatten, durchschnittlich 6,2 mg Harnsäure auf 100 g Leber. In meinen Versuchen zeigte sich, dass, wie schon genauer früher auseinandergesetzt wurde, die Masse der aus der Hundeleber ausschwemmbaren Purinstoffe proportional der Nukleinzufuhr im Futter der Versuchstiere ist. Daraus geht einerseits hervor, dass Purinstoffe (einschliesslich Harnsäure) in der Leber des Säugetiers gespeichert werden, anderseits beweist umgekehrt gerade diese Proportionalität, dass der Harnsäure- und Basenzuwachs in der durchgeleiteten Flüssigkeit zum grossen Teil nicht der während der Durchströmung zerfallenen Kernsubstanz, sondern irgendwie abgelagerter Harnsäure und ihren Vorstufen entstammt — mögen sie nach der Nukleinmahlzeit aus dieser direkt oder unter ihrem Reiz sekundär aus dem Organnuklein[3]) entstanden sein. Für die Depotbildung beim Menschen vermochte R. Bass[4]) folgenden indirekten Beweis zu erbringen: zwei Stunden nach intravenöser Einverleibung von Harnsäure war im Urin erst ein geringer Bruchteil ausgeschieden; der Rest musste sich also im Körper befinden. Im Venenblut konnte aber nur ein so geringer Zuwachs gegenüber der Norm nachgewiesen werden, dass etwa 90 pCt. der injizierten, noch im Körper vorhandenen Harnsäure das Blut verlassen haben und in die Gewebe übergetreten sein mussten. Bass meint, dass das Vermögen, die Harnsäure zu fixieren, an die Leber oder an verschiedene Gewebe geknüpft sein könnte, durch deren Tätigkeit bewirkt wird, dass nur stärkere Schwankungen in der Purinzufuhr eine Aenderung der Blutharnsäurewerte erzeugen.

Der Erfolg des Atophanzusatzes bei der Durchströmung wurde schon mehrfach besprochen, und an dem unter seinem Einfluss erhaltenen Kurvenbilde versuchte ich nachzuweisen, dass eine direkte Oxydationsbeschleunigung unwahrscheinlich sei. Auch Starkenstein[5]) fand die Harnsäurebildung in Versuchen mit Menschenleber unter Atophanzusatz nicht gesteigert, selbst nicht nach Zufügung von Natrium nucleinicum. Und Fasiani[6]) stellte fest, dass Atophan das Nukleinsäurespaltungs-

1) W. v. Schröder, Ueber den Harnsäuregehalt des Blutes und der Leber der Vögel. Beitr. z. Physiol. Festschr. f. Ludwig. S. 89. Leipzig 1887.

2) E. Friedmann und H. Mandel, l. c.

3) Vgl. R. Abl, Ueber die Beziehung zwischen Splanchnikustonus und Harnsäureausfuhr. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1913. Bd. 30. S. 187.

4) R. Bass, Experimenteller Beitrag zum Verständnis der Gichtpathologie. Zentralbl. f. innere Med. 1913. Nr. 39. S. 977.

5) E. Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 65. S. 177.

6) G. M. Fasiani, Untersuchungen über den Einfluss des Atophans auf die Nuklease des Serums. Arch. di farm. sperim. e science aff. 1912. Vol. 14. p. 480.



vermögen des Serums von Mensch und Hund in keiner Weise beeinflusst. Auch für die Vermutung, dass die beim Säuger (wie oben erläutert) höchst zweifelhafte Synthese der Harnsäure unter Atophan überhaupt oder leichter erfolge, besteht kein Anhalt: Starkenstein (l. c.) konnte eine Harnsäuresynthese aus beigefüttertem Natrium lacticum nicht erkennen. Beim Vogel wird sogar die Harnsäuresythese durch Atophan vermindert, wie aus der herabgesetzten Harnsäureausscheidung und der zuweilen gleichzeitig erhöhten Harnstoffausfuhr hervorgeht (Starkenstein, l. c.).

Dass Atophan die Urikolyse hemme, ist mehrfach behauptet worden. Starkenstein (l. c.), der in seinen Versuchen am Hunde unter Atophan eine Zunahme der Harnsäureausscheidung und eine entsprechende Abnahme der Allantoinausfuhr fand, sieht die Wirkung dieses Mittels beim Hunde in einer Oxydationsbehinderung. Demgegenüber ist zunächst anzuführen, dass sowohl Nicolaier und Dohrn[1]), wie Starkenstein selbst konstatieren konnten, dass in vitro Atophanzusatz die Harnsäureoxydation zu Allantoin weder bei Rinderniere noch bei Hundeleber hemmt. (Starkenstein meint daher, es könnten in vivo andere Verhältnisse vorliegen, indem Abbauprodukte des Atophans wirkten.) Weiterhin ist zu bemerken, dass Fromherz[2]) in einigen Versuchen beim Hunde durch Atophan eine starke Vermehrung der Allantoinausscheidung erzielte. Diese Angaben scheinen mir zu beweisen, dass das Prinzip der Atophanwirkung beim Hund nicht in einer Oxydationshemmung gelegen ist[3]). Vielmehr wird man für die differenten Effekte einer anderen Erklärung benötigen, die später angestrebt werden solll.

Jenes von Starkenstein (vorher schon von Nicolaier und Dohrn) vermutete Abbauprodukt des Atophans, das im lebenden Organismus entstehen und wirken sollte, glaubten Skórczewski und Sohn in einem von ihnen[4]) im Atophanharn entdeckten oxydierten Derivat der Phenyl-

Ref. in Therap. Monatsh. 1913. S. 310. Diese Arbeit war mir im Original nicht zugänglich.

1) Nicolaier und Dohrn, Ueber die Wirkung der Chinolinkarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 93. S. 331.

2) K. Fromherz, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35. S. 494.

3) Erwähnt sei in diesem Zusammenhange die Bemerkung von Wiechowski (l. c. S. 929), „dass wenigstens, soweit die endogene Ausscheidung in Betracht kommt, es kaum gelingt, durch Vergiftung oder sonstige Massnahmen beim Kaninchen und Hund eine Oxydationshemmung im Sinne einer vermehrten Harnsäureausscheidung und verminderten Allantoinausscheidung zu erzielen."

4) W. Skórczewski und I. Sohn, Ueber einige im Atophanharn auftretende charakteristische Reaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 49. — Dieselben, Ueber das Verhalten des Atophans im Organismus. Ebenda. 1912. Nr. 16. — Dieselben, Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1912. Bd. 11. S. 254. — W. Skórczewski, Warum vergrössert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure? Ebenda. 1912. Bd. 11. S. 501. — Derselbe, Ueber den Einfluss der Atophandarreichung auf die Urochromausscheidung. Ebenda. 1913. Bd. 14. S. 113.



chinolinkarbonsäure [die genauere Analyse gab Dohrn[1])] gefunden zu haben. Und deshalb sind ihre Befunde und Anschauungen, obwohl sie am Menschen gemacht und entwickelt sind, auch für die Diskussion des Tierversuches wichtig: bei seiner Oxydation entziehe das Atophan dem Organismus gleichsam Sauerstoff und beeinträchtige andere Oxydationsvorgänge, darunter die Zersetzung der Harnsäure; als ein Indikator dieser Oxydationsstörung sei eine Zunahme des neutralen Schwefels, der Oxyproteinsäuren, des Urochroms im Harn nach Atophanverabreichung zu betrachten. Selbst wenn man nicht den Standpunkt Wiechowski's einnimmt, der bekanntlich die Urikolyse beim Menschen ablehnt, sondern mit Schittenhelm den Harnstoff als Endprodukt des Purinumsatzes beim Menschen ansieht — wird man an der geschilderten Auffassung Zweifel zu hegen berechtigt sein auf Grund der Beobachtung von Starkenstein (l. c.), dass unter Atophan beim Menschen keine Abnahme der Harnstoffausscheidung eintritt.

Trotzdem versuchte ich, in der mit Atophan versetzten Durchströmungsflüssigkeit nach der Durchblutung das Oxyatophan nachzuweisen: etwa 10 ccm wurden nach Michaelis und Rona enteiweisst, im Filtrat wurde die Diazoreaktion vorgenommen — mit negativem Ergebnis. Allerdings mag die Konzentration des eventuell vorhandenen Oxyatophan zu gering gewesen sein, um Rotfärbung zu verursachen. Doch glaube ich, schon auf Grund der angeführten Tatsachen und Ueberlegungen eine Oxydationshemmung für sehr unwahrscheinlich halten zu dürfen.

Neuerdings hat L. Rotter[2]) festgestellt, dass weder in Harn und Blut, noch in den Organen des Hundes nach Atophangabe der betreffende Oxykörper mit Sicherheit nachzuweisen ist. Für den Menschen vermutet sie eine allgemeine (?) Oxydationsbeschleunigung, durch die das einverleibte Atophan zu Oxyphenylchinolinkarbonsäure und gleichzeitig eine grössere Menge von Purinbasen zu Harnsäure umgesetzt werde[3]). Der Oxykörper seinerseits bewirke sekundär die vermehrte Harnsäureausscheidung -- auf welchem Wege, wird nicht gesagt. Es ist überhaupt nicht ersichtlich, aus welchen Gründen ein derartiger Umweg zur Erklärung begangen werden muss. Vielmehr lässt sich aussprechen: da die Oxy-

1) M. Dohrn, Ueber das Verhalten des Atophans im Organismus. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 43. S. 240.

2) L. Rotter, Zur Kenntnis des Atophans und einiger Atophanderivate. Diese Zeitschr. Bd. 19.

3) Dass die erhebliche prozentische (sogar geringe absolute) Zunahme der Neutralschwefelfraktion im Urin nicht eindeutig für eine Oxydationshemmung spricht, geht aus den Versuchen Folin's mit eiweissreicher und -armer Nahrung hervor (s. Lichtwitz, Klin. Chemie. Berlin 1918. S. 13f.). Folin bezeichnet den bei eiweissarmer Nahrung hervortretenden, neutralen S liefernden Stoffwechsel als endogen. Ob dieser aber auf Vermehrung oder Verminderung der geweblichen Oxydationen beruht, ist ohne weiteres nicht zu entscheiden. Die Frage des Sinkens des Kiloenergieverbrauchs im Sinne einer sparsameren Zersetzung des arbeitenden Protoplasmas ist keineswegs spruchreif. Vgl. v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl. Bd. I. S. 300, 484; cf. auch oben S. 467, Anm. 3.



phenylchinolinkarbonsäure selbst bei peroraler Darreichung eine beträchtliche Steigerung der Harnsäureausfuhr hervorruft, ist jeder Oxydationshypothese (L. Rotter hält die ihre für „nicht unbedingt im Gegensatz" zu der diametralen von Skórczewski und Sohn!) der Boden entzogen. Sie ist auch nicht leistungsfähig, da ja der Hund auf Atophan, obwohl er es nicht oxydiert, unter geeigneten Bedingungen mit erhöhter Allantoinausfuhr reagiert (Fromherz, l. c.); was allerdings auch nicht als Beleg für den „spezifischen harnsäuresekretorischen Nierenreiz" des Atophans dienen kann.

Das indifferente Verhalten des Atophans im Reagensglasversuch einerseits, seine Wirksamkeit am überlebenden Organ anderseits drängen zu der Annahme, dass es auf die lebende Zelle einen Reiz ausübe: es regt sie zur Hergabe ihres Harnsäurevorrats an. Die daraus entspringende sekundäre Oxydationsbeschleunigung ist bereits früher ausführlich erläutert worden. Dieser Reiz zur Harnsäureabscheidung trifft nun nicht nur „eine Partialfunktion der Epithelzelle des gewundenen Harnkanälchens", wie Frank und Bauch[1]) meinen, sondern ist auch an den Zellen anderer Organe wirksam, wie die Leberdurchströmungsversuche zeigen. Dies ist um so wichtiger, als sich Harnsäuredepots unter anderem in der Leber finden, von deren Existenz der charakteristische Verlauf der Harnsäureausfuhr nach Atophandarreichung wesentlich mit abhängen dürfte. Die Entleerung dieser [neben anderen besonders von Bass[2]) postulierten und wahrscheinlich gemachten] Depots braucht also nicht (wie dieser Autor in späteren Arbeiten mehr als früher betont) ein blosser Gleichgewichtsvorgang nach dem Masse der Elimination, d. h. des Absinkens des Blutharnsäurespiegels unter Atophan durch Nierenwirkung zu sein, vermag vielmehr durch direkten Reiz zu erfolgen — und dies ist deshalb besonders bedeutungsvoll, weil die Leber nicht wie die Niere ein am Ende des Umsatzes stehender exkretorischer Apparat ist, sondern unmittelbar mit der Reaktion ihrer Zelle in den Stoffwechsel eingreift.

Neuere Erfahrungen über den Kristalloid- und Flüssigkeitsstoffwechsel beweisen, dass der Niere nicht jene unumschränkt führende Rolle zukommt, die ihr früher zugeschrieben wurde[3]). In ungeahntem Masse finden Verschiebungen von Lösungsmittel und Gelöstem (von kolloidalen Komplikationen zu schweigen) zwischen Blut und Geweben statt — Verschiebungen, die erst sekundär auf die Nieren Einfluss gewinnen und als deren (oft nur ungenauer) Indikator die Nierensekretion in zahlreichen

1) Frank und Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 32.

2) R. Bass, Ueber Harnsäure und Nukleinstoffe im menschlichen Blute. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1913. Bd. 30. S. 196. — Derselbe, Experimenteller Beitrag zum Verständnis der Gichtpathologie. Zentralbl. f. inn. Med. 1913. Nr. 39. S. 977. — Derselbe, Ueber die Purinkörper des menschlichen Blutes und den Wirkungsmodus der 2-Phenyl-4-Chinolinkarbonsäure. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1914. Bd. 76. S. 40.

3) H. Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems. Berlin 1917. — L. Asher, Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. Jena 1909.



Fällen erscheint. Als ein Beispiel für diese Verhältnisse kann die Theozinwirkung[1]) dienen, bei der als primäre Veränderung ein Sinken der Kochsalzkonzentration und Steigen des Eiweissgehalts (d. h. Flüssigkeitsverlust) im Serum zu konstatieren ist, während die NaCl- und Wasserausschwemmung durch die Nieren zeitlich erst folgt. Die an den Nierengefässendothelien angreifende Komponente ist also nur der am übrigen, ausgedehnteren Kapillarsystem wirksamen koordiniert. Das ergibt sich auch aus der sogen. Koffeinermüdung der Niere, die sich bei Mangel disponibler Kochsalzvorräte einstellt; ein durchaus analoger Vorgang ist die Wirkungslosigkeit des Atophans bei Tieren, wenn keine Purin- bzw. Harnsäuredepots vorhanden sind (s. unten).

Es bestünde daher auch für die Harnsäure unter Atophanwirkung die Möglichkeit, dass sie in der Hauptmenge nicht einfach, soweit überschüssig, durch die Niere abfliesst, sondern verschieden gerichtete Wege einschlägt: einerseits wird die aus den Vorratsstellen mobilisierte Harnsäure ins Blut (ev. zum Teil auch direkt in den Lymphstrom) abgegeben, andererseits wird diese ins Blut geschwemmte Harnsäure [vielleicht weil sie nicht harnfähig ist?[2])] von den Kapillarendothelien ins Gewebe (cf. Anfall durch Atophan) zurücksezerniert, das die Harnsäure später, unter Umständen sogar nach gewisser Speicherung schubweise (auf anderem Wege?), herausgibt. Diese Auffassung würde z. B. erklären, weshalb nach Nukleinsäureverfütterung viel höhere Bluthamsäurewerte gefunden werden als nach Atophan und trotzdem eine geringere Steigerung der Harnsäureausscheidung erfolgt[3]) — das Atophan würde eben den vor der Ausscheidung nötigen Uebertritt der Harnsäure aus dem Blut durch die Kapillarendothelien beschleunigen, was durchaus zu dem oben vermuteten Zellreizmechanismus passte. Auch die widersprechenden Befunde über den Blutharnsäurespiegel nach Atophan, den neueste Untersucher allerdings stets erhöht fanden[4]), würden sich als in verschiedenen Zeitabschnitten und nach sonstigen Umständen wechselnde Interferenzen der gegensätzlich gerichteten Harnsäureströmungen begreifen lassen.

Dass diesen Vorstellungen nichts Ungewöhnliches anhaftet, geht aus folgenden Erfahrungen hervor: mittags intravenös injizierte konzentrierte NaCl-Lösung verschwindet sehr bald vollständig aus dem Blut und er-

---

1) Veil und Spiro, Ueber das Wesen der Theozinwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 41.

2) Vgl. Thannhauser, l. c.

3) R. Bass, l. c.

4) Gudzent, Maase u. Zondek, Untersuchungen zum Harnsäurestoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., 1918, Bd. 86. Die Autoren widerlegen übrigens auch die Auffassung Abl's von der lediglich endogenen Harnsäure (das stopfende Opium zeigt keine harnsäurevermindernde Wirkung); sie bestätigen die Erhöhung des Purinumsatzes durch Adrenalin — wie inzwischen auch Fleischmann u. Salecker (Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1914) u. Falta (diese Zeitschrift, Bd. 15). Bemerkenswert erscheint in Falta's Versuchen besonders das Absinken der Allantoinwerte in der Nachperiode; es lässt vermuten, dass die gesteigerte Purinausscheidung nicht nur von der die Adrenalininjektion regelmässig begleitenden Leukozytose abhängt, sondern aus Depots stammt, die nunmehr wieder aufgefüllt werden.



scheint (auch beim Nierengesunden) erst im Nachturin wieder[1]); Traubenzucker verlässt nach intravenöser Einverleibung konzentrierter Lösungen fast unmittelbar die Blutbahn [wird erst später verbrannt[2])]; nicht anders verhält sich die Harnsäure (R. Bass, siehe vorn). Diese Tatsache beleuchtet die schwankenden Ausscheidungsverhältnisse nach intravenöser Injektion von Harnsäure und Hypoxanthin von einer neuen Seite (vgl. auch 1. Mitt.). Auch der sowohl bei Gesunden wie bei Gichtischen sehr verschiedenzeitige Beginn der Harnsäureelimination auf Atophan[3]) würde durch die individuellen Schwankungen dieses interzellulären Transports begreiflich.

Es gibt demnach vermutlich auch unter gewöhnlichen Verhältnissen (d. h. ohne Atophanangabe) verschiedene Grade der Geschwindigkeit des interzellulären Transports (abgesehen von der Möglichkeit intrazellulärer Fermentanomalien), die von konstitutioneller Bedeutung wären: angefangen vom geregelten Durchfluss (bei Normotypen des Purinumsatzes) über zunächst bedeutungslose, dann zunehmend pathogenetische Verlangsamungen bis zum trägen Strom des Gichtischen. Dass derartige Zwischenstufen von Störungen des Purinstoffwechsels existieren, hat Lindemann[4]) nachgewiesen, der sie bei verschiedenen Erkrankungen (Gelenkaffektionen, Erythema nodosum, Purpura haemorrhagica, Asthma bronchiale juvenile, Colitis mucomembranacea) fand und demgemäss diese Prozesse durch Purinenthaltung und -zufuhr bessernd und verschlechternd beeinflussen konnte. Es präsentiert

1) Eigene Versuche (unveröffentlicht). Als Beispiel diene: H. H., 43 Jahre. Aorteninsuffizienz. WR. — (mehrfach); kein Blei; Nieren gesund; keine Stauung. Gewöhnliche Kostform. Ruhelage. NaCl-Gehalt des Ohrblutes (Mikromethode nach Bang); Erythrozytenvolum (nach Bönniger). 12^{20} p. m. 0,49 pCt. Blut-NaCl. 12^{25} 40 Erythrozytenvolum. 12^{30} Urinentleerung (Stundenurin): 58 ccm; 1021 spez. Gew.; 0,814 g, 1,40 pCt. NaCl. 12^{37} 20 ccm gesättigte NaCl-Lösung intravenös (= 6,444 g NaCl). 12^{55} 0,52 pCt. Blut-NaCl. 1^{07} 0,53 pCt. Blut-NaCl. 1^{10} 0,52 pCt. Blut-NaCl. 1^{15} 38,5 Erythrozytenvolum. 1^{27} 0,49 pCt. Blut-NaCl. 1^{30} Urinentleerung: 43 ccm; 1021 spez. Gew.; 0,693 g, 1,61 pCt. NaCl. 1^{41} 0,49 pCt. Blut-NaCl. 1^{45} 41,5 Erythrozytenvolum. Das Blut ist zunächst also nur wenig verdünnt, später anscheinend sogar etwas eingedickt worden (Trockensubstanz, N-Gehalt und Erythrozytenvolum verliefen anfangs gleichsinnig, später nicht ganz übereinstimmend). Zwischen den stündlichen Urinportionen des Vor- und Haupttages besteht in NaCl-Gehalt bzw. -Konzentration kein Unterschied. Nur im Nachturin zeigt sich die Differenz:

Vortag:	770 ccm;	1014 spez. Gew.;	9,30 g;	1,21 pCt.	Nachturin
Haupttag:	1740 „	1008 „ „	18,42 „	1,51 „	
Nachtag:	711 „	1013 „ „	6,57 „	0,92 „	

Vortag:	1409 ccm;	21,24 g;	1,51 pCt.	24 Stunden-Urin
Haupttag:	2472 „	29,36 „	1,19 „	
Nachtag:	935 „	16,75 „	1,79 „	

Nach der Injektion keine Durstempfindung, keine vermehrte Wasserzufuhr; demgemäss wird am Nachtage Wasser (und auch NaCl) eingespart. Vgl. auch Magnus-Alsleben. Beitr. z. Path. d. ak. Nierenentz. Münchener med. Wochenschr. 1919. Nr. 10.

2) Bernstein u. Falta, Respiratorische Stoffwechsel- und Blutzuckerregulation. Arch. f. klin. Med. 1918. Bd. 125.

3) L. Rotter, l. c.; siehe auch Deutsch, Ueber die Wirkung des Atophans bei Gesunden u. Gichtkranken. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 50.

4) Lindemann, Zur Frage der Stoffwechselerkrankungen. 1. Mitteilung. Diese Zeitschrift. Bd. 15.



sich gleichsam das Sammelbecken des Arthritismus, das von mannigachen Seiten Zufluss erhält. Nachdem die innersekretorische [Hypophyse, Nebenniere usw.[1])] und nervöse [Harnsäurestisch[2])] Abhängigkeit des Purinstoffwechsels bekannt ist, wird es verständlich, dass dieses System durch verschiedene Einwirkungen aus dem Gleichgewicht gebracht werden kann, wobei allerlei Rück- und Weiterwirkungen nicht ausbleiben dürften. Hier liegt einer der Berührungspunkte jener plurizentrisch (Pfaundler) bedingten, sich aber teilweise überdeckenden Diathesen, womit weder über den Sitz der jeweiligen primären Störung noch über die Rolle der Harnsäure als Koeffizienten entschieden werden soll.

Schliesslich sei noch auf die Frage eingegangen, wie weit überhaupt die am überlebenden Organ des Tieres erhobenen Befunde auf die menschliche Physiologie übertragen werden dürfen, da doch sowohl Endeffekt des Atophans wie Nukleinstoffwechsel bei Mensch und Hund unterschieden sind. Wenn auch das experimentelle Material noch unzulänglich ist, darf man wohl sagen: der differente Endeffekt des Atophans beruht eben auf der anderen Artung des Nukleinstoffwechsels beim Hunde (auch das mangelhafte Harnsäureausscheidungsvermögen seiner Niere gehört dazu): der Purinumsatz des Hundes erfolgt quantitativ, ist daher an sich nicht steigerungsfähig; sind seine Harnsäuredepots erschöpft (und dies muss seiner urikolytischen Fähigkeit wegen leichter und rascher geschehen als beim Menschen), so ist eine absolute Erhöhung der Harnsäure- und Allantoinausfuhr überhaupt nicht zu erzielen[3]). Es kommt zunächst darauf an, ob das Tier Vorräte hat, die es abgeben kann[4]). Weiterhin hängt der Erfolg von der (vermutlich wegen des geringen Harnsäureexkretionsvermögens) wechselnden Anspruchsfähigkeit der Hundeniere auf Atophan und Harnsäure ab: reagiert sie, so wird — unabhängig von einer Erhöhung oder einem Beharren der Gesamtpurin-Allantoinausfuhr — der Harnsäureanteil zunehmen; reagiert sie nicht, so wächst entweder der Allantoinanteil (wenn ein Depot vorhanden war), oder es zeigt sich gar keine Abweichung (beim Fehlen eines Vorrats). Man wird demnach annehmen können, dass ungeachtet des verschiedenen Endeffektes der primäre Mechanismus der Atophanwirkung bei Mensch und Hund übereinstimmt, und dass die Berechtigung besteht, eine am isolierten tierischen Organ (gleichsam intermediär) demonstrierte Zellbeeinflussung auf den Vorgang beim Menschen anzuwenden.

Die physiologische Bedeutung der Speicherung wird später im Zusammenhang mit einer Theorie der rhythmischen Funktionen behandelt werden.

---

1) Falta u. Nowaczinski, Ueber Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — Novaczinski, Harnsäureausscheidung bei Blutdrüsenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 48 und 49. — Gudzent, Maase und Zondek, l. c.

2) E. Michaelis, Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels. 2. Mitteilung. Diese Zeitschrift. Bd. 14.

3) Dafür sprechen auch die Beobachtungen von Fleischmann u. Salecker (Purinstoffwechsel und Drüsen mit innerer Sekretion. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1914).

4) Wiechowski konnte bei Kaninchen durch Atophan überhaupt nur nach vorheriger Setzung eines Uratdepots eine erhöhte Allantoinausscheidung hervorrufen. Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 22. S. 1252. Sitzungsbericht.

XXIII.

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité in Berlin.

Aeussere Pankreasfunktion und Pankreasdiagnostik.

Von

Prof. Dr. **Theodor Brugsch.**

Seit 15 Jahren habe ich mein besonderes Interesse dem Studium der Erkrankungen des Pankreas zugewandt, besonders im Hinblick auf die Frage der Störung der Verdauung durch Ausfall der Tätigkeit des Pankreas; daraus ergab sich naturgemäss auch die Notwendigkeit, in diesen Arbeiten zur Frage der Pankreasdiagnostik Stellung zu nehmen[1]).

Heiberg hat in seinen „Krankheiten des Pankreas“ (Wiesbaden 1914) die Literatur über diese Fragen kritisch zusammengestellt, dort findet der Leser auch die strittigen Punkte, die noch einer Lösung harren, scharf hervorgehoben. Ich darf es mir aus diesem Grunde versagen, hier die im übrigen durchaus nicht leicht übersehbare Literatur zu diskutieren, dafür will ich in scharfer Formulierung die noch strittigen Fragen hier wiedergeben und hoffe zu zeigen, dass die Frage der Pankreasfunktion und Pankreasdiagnostik sich heute eindeutig und durchaus im Einklang mit den tierexperimentellen Erfahrungen beantworten lässt.

Zuvor soll nur eine Tatsache als sichergestellt vorweggenommen werden, dass das Pankreas aus zwei strukturell und funktionell differenten Systemen besteht, der äusseren Drüse und der inneren Drüse, dem Insularapparat. Spricht man von Pankreas schlechtweg, so muss man beides zusammen darunter verstehen, will man nur die äussere Funktion

1) Brugsch und König, Beitrag zur Klinik der Pankreasentzündungen. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 52. — Brugsch, Der Einfluss des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58. H. 5 u. 6. — F. Umber und Th. Brugsch, Die Fettverdauung im Magendarmkanal mit besonderer Berücksichtigung der Fettspaltung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1906. — Brugsch, Pankreasdiabetes. Therapie d. Gegenw. 1906. — Derselbe, Funktionelle Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Eulenburg's Jahrb. 1908. Nr. 6. — Brugsch und Plethnew, Zur Pathologie der Darmverdauung. Kongr. f. inn. Med. 1908. — Brugsch, Experimentelle Beiträge zur funktionellen Darmdiagnostik. Zeitschrift f. exper. Path. u. Ther. 1909. — Derselbe, Zur funktionellen Darmdiagnostik. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 52. — Brugsch und Adnan, Zur Frage der Achylia gastrica. Charité-Annalen. 1909. Bd. 33. — Brugsch und Masuda, Ueber das Verhalten des Dünndarmsaftes und -Extraktes usw. Ein Beitrag zur funktionelldiagnostischen Prüfung der Fäzes auf Fermente des Pankreas. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911. Bd. 8. — Brugsch, Die Frage des Diabetes mellitus in organätiologischer Beziehung. Ebendas. 1916. Bd. 18.



in Betracht ziehen, so soll man von äusserer Drüsenfunktion reden. Nur diese äussere Drüsenfunktion hat Beziehungen zur Verdauung, während **nur** die innere Drüsenfunktion des Insularapparates Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel hat. Hier handelt sich nur um die Frage der äusseren Drüsenfunktion. Dass der experimentelle Ausfall der äusseren Funktion (und inneren Funktion) beim Hunde neben dem Diabetes auch schwere Störungen der Darmverdauung (völlige Störung der Fettresorption, schwere Störung der Eiweissausnutzung) verursacht, wissen wir seit Minkowski und seinem Schüler Abelmann[1]).

Abelmann fand bei Hunden, denen das Pankreas total exstirpiert worden war, eine Fettresorption von 0 pCt., eine Eiweissausnutzung von etwa 44 pCt. Bei Hunden, bei denen die Pankreasexstirpation nicht ganz vollständig war, betrug die Fettresorption bei kleineren Mengen emulgierten Fettes bis zu 80 pCt., bei grösseren Mengen ging sie bis zu 35 pCt. herunter, die Eiweissresorption stieg im Mittel auf 54 pCt. Emulgiertes Fett (z. B. Milch) wurde in beiden Versuchsreihen besser resorbiert gegenüber nicht emulgiertem Fett. Diese Abelmann'sche Arbeit — einst zu Unrecht schwer von Pflüger angegriffen — ist in ihren Ergebnissen jederzeit voll überprüfbar und man bekommt, wie mich viele z. T. auch veröffentlichte Untersuchungen gelehrt haben, stets die gleichen Resultate wie Abelmann; das geht so weit, dass man sagen kann, eine gute Fettresorption bzw. Eiweissresorption spricht gegen die vollständige Exstirpation der Drüse.

Die nächste Frage war naturgemäss die, beruht die Verschlechterung der Resorption auf dem Fehlen des Pankreassaftes allein oder spielen noch andere etwa normale, also innersekretorische Vorgänge eine Rolle. Um diese Frage zu entscheiden, mussten logischerweise Unterbindungen der Ausführungsgänge des Pankreas angestellt und danach der Ausfall der Resorption geprüft werden. Aber diese Unterbindung aller Gänge ist technisch ausserordentlich schwer, wie ich nach jahrelangen Versuchen behaupten kann, einfach aus dem Grunde, weil der Hund in seinem Pankreas oft vier (und mehr!) Pankreasgänge besitzt und weil der eine oder andere Pankreasgang beim Hunde so leicht der Unterbindung entgeht. Ich verweise zur Illustration auf die Arbeit von Hess[2]). **Gelingt aber die Unterbindung sämtlicher Gänge, so tritt eine vollständige Sklerose des Pankreas ein und damit Resorptionsstörungen.** Ich gebe hier aus der Literatur eine Anzahl von Versuchen wieder und lasse dann meine eigenen Versuche folgen.

Hess zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass Störungen der Ausnutzung der Fette und Eiweisskörper im Darmkanal mit Sklerose und behindertem Sekretabfluss nur bis zu einem gewissen Grade Hand in Hand gehen. Im grossen ganzen aber stehen bereits die Versuche

1) M. Abelmann, Ueber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation, mit besonderer Berücksichtigung der Lehre von der Fettresorption. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.

2) O. Hess, Experimentelle Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Pankreas. Med.-naturwissenschaftl. Archiv. 1907. Bd. 1. H. 1. Urban & Schwarzenberg.



von Hess in einem Gegensatz zu Lombroso[1]), der zusammenfassend sagt: „Partant, je crois pouvoir conclure que la ligature et l'excision des conduits pancréatiques chez le chien n'aboutit pas nécessairement à l'atrophie et à la sclérose de l'organe, bien que souvent on puisse rencontrer partiellement quelques-uns de ces phénomènes."

Versuche von Hess.

Versuch	Unterbunden	Ausnutzung	Pankreas
7	2 Gänge	Fett 98,55 pCt. N 97,69 „	Härter wie normal.
8	1 Gang	Fett 98,00 pCt. N 97,90 „	Unverändert.
9	3 Gänge	Fett 98,70 pCt. N 97,70 „	P. sklerosiert, ausser Pars descendens.
10	2 Gänge	Fett 98,00 pCt. N 96,80 „	P. sklerosiert bis auf eine 5 × 2,5 cm grosse, hinten am Duodenum liegende Partie, des Abflussgebietes des mittleren Ganges.
11	2 Gänge	Fett 95,90 pCt. N 87,50 „	P. nur in der Nähe des Darmes mässig sklerosiert.
12	1 Gang	Fett 89,90 pCt. N 78,70 „	P. derb sklerosiert bis auf den etwas weicheren äussersten Teil der Pars horizontalis.
13	2 Gänge	Fett **48,40** pCt. N **42,00** „	P. derb sklerosiert bis auf ein ganz kleines, etwas weicheres Stück der Pars lienalis.
14	3 Gänge	Fett **4,73** pCt. N **54,68** „	Totale Sklerose.

Unter 12 Fällen hatte Lombroso[2]) bei der Verfolgung der Fettresorption nur in einem einzigen Falle eine verschlechterte Fettresorption. (In diesem einen Falle betrug die Fettresorption nur 21,2 pCt.)

Niemann[3]), der meine eigenen Versuche fortgesetzt hat, hat an fünf Hunden das Verhalten der Resorption und das morphologische Verhalten der Drüse studiert und dabei allerdings keine vollständige Sklerose der Drüse gefunden; die Fett- und Stickstoffausnutzung war (einigermassen) normal.

Dann haben Pratt, Lamson und Marks[4]) die Frage aufgenommen und unter ihren fünf Fällen ist der Versuch an Hund 2 mit einer N-Resorption von 22,2 pCt. und Fettresorption von 11,3 pCt., ferner Versuch an Hund 3 (N-Resorption von 23,7 und Fettresorption von 10 pCt.)

1) Ugo Lombroso, Sur la structure histologique du pancréas après la ligature et section des conduits pancréatiques. Journ. de physiol. et de path. gén. 1905. No. 1.

2) Lombroso, De l'absorption des graisses chez les chiens avec conduits pancréatiques liés. Compt. rend. de la soc. de biol. de Paris. 5. März 1904.

3) A. Niemann, Beeinflussung der Darmresorption durch Abschluss des Pankreassaftes. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909. Bd. 5. S. 466.

4) Joseph H. Pratt, Paul D. Lamson, Henry K. Marks, The effect of excluding pancreatic juice from the intestine. Transactions of the Associations of American Physicians. 1909.

und Hund 5 (N-Resorption von 32,1—61,7 pCt., Fettresorption zwischen 4,8—31 pCt.) als beweisend dafür anzusehen, dass in der Tat der Abschluss des Pankreassaftes vom Darm die Fettresorption und Eiweissresorption verschlechtert.

Nicht zuletzt auf Grund der Untersuchungen der amerikanischen Autoren habe ich in den Jahren 1912—1915 diese Versuche wieder aufgenommen und unter 8 Hunden in 3 Fällen eine vollständige Unterbindung der Pankreasgänge erzielt. Die Sektion ergab in diesen drei Fällen eine vollständige Sklerose der Drüse. Von diesen drei Fällen habe ich schon den einen Fall, der besonders gut gelungen war, in meiner Arbeit zur Frage des Diabetes mellitus in organätiologischer Beziehung angeführt (Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1916, Bd. 18, H. 3); ich gebe indessen der Vollständigkeit halber diesen Fall hier wieder.

Einem Schäferhund von 10 kg Gewicht wurden von mir am 17. 12. 1915 sämtliche Ausführungsgänge unterbunden, nachdem mit äusserster Vorsicht das Pankreas vom Duodenum abgelöst worden war. Am 18.—23. 12. zeigt der Harn eine schwache Trommer'sche Reduktion, dreht aber polarimetrisch nicht. Am 23. 12. ist die Operationswunde verheilt. Der Hund, der gemischte Kost erhält, frisst ausserordentlich reichlich, magert aber zusehends ab; der Stuhl ist massig. Die Ernährung besteht täglich vom 23. 12. ab in 150 g Hundekuchen; am 28. 12., 29. 12. und 30. 12. bekommt der Hund täglich 150 g Pferdefleisch und 60 g Rinderfett (geschmolzen). Der Kot wird durch mit der Nahrung verabreichtes Karmin begrenzt.

Die Kotmenge beträgt frisch 489 g, getrocknet 210 g; der Kot enthält **11,605 g N** und **87,7 pCt. Fett,** insgesamt **184,17 g Fett,** wovon rund 12,6 pCt. Fettsäuren und 87,4 pCt. Neutralfett waren.

In Anbetracht des grossen Stickstoffwertes muss angenommen werden, dass der grösste Teil des Stickstoffwertes als NH_3 zum Vorschein gekommen war. Im Kot waren indessen frisch mikroskopisch Muskelfasern nachzuweisen.

Der Gehalt des Pferdefleisches an N betrug in 100 g = 3,88, in 450 g = 17,46, ausgegeben = 11,60; resorbiert daher 5,86 = **33,5 pCt.**

Von den verabreichten 180 g Fett wurden 184,17 g wiedergefunden; da ein geringer Fettgehalt des Pferdefleisches anzunehmen war, ist der erhöhte Wert zu erklären; es wurde also vom **Fett nichts resorbiert.**

Der Hund schied vom 23. 12. ab keine reduzierende Substanz mehr aus, magerte auf Haut und Knochen bis auf 6,5 kg ab und wurde am 2. 1. 1916 wegen seines elenden Zustandes getötet.

Bei der Sektion zeigte sich das Pankreas am Duodenum durch speckiges Gewebe fest verwachsen; beim Ablösen vom Darm finden sich stark erweiterte Gänge. Aeusserlich ist das Pankreas derb, trübe, im ganzen reduziert. Läppchenzeichnung noch angedeutet sichtbar. Die mikroskopische Untersuchung ergibt ausserordentlich gut erhaltene Langerhans'sche Inseln. Stark erweiterte Gänge, reichliche periazinöse Bindegewebsentwicklung und Degeneration des Parenchyms.

Einem weissen Terrier (6 kg) wurden am 13. 12. 1915 in Morphium-Aether-Narkose sämtliche Gänge (1 Hauptgang, 2 Nebengänge) unterbunden, nachdem das Pankreas unter Schonung der Aeste der Arteria pancreatico-duodenalis vom Duodenum vorsichtig abpräpariert worden war.

14. 12. Der Hund hat die Operation gut überstanden. Harn 500 ccm, 0,3 pCt. Sacharum.

15. 12. Gutes Befinden. 1 Liter Harn. 0,2 Rechtsdrehung.

16. 12. Gutes Befinden. 400 ccm Harn, 0 Sach.

4. 1. bis 6. 1. Stoffwechselversuch. Der Hund bekommt täglich 150 g Pferde-



fleisch mit 60 g Rindertalg (= 17,5 g N und 180 g Fett). Ausscheidung: Kot frisch 520 g, Kot trocken 243 g. Fettgehalt = 186 g (davon 62 pCt. Neutralfett), N-Gehalt = 13,3 g. Danach wurden resorbiert vom Fett = 0 pCt., vom Eiweiss = 24 pCt.

20. 1. †. Bei der Sektion ergibt sich eine Schrumpfung und Sklerose des Pankreas; auf dem Schnitt sind keine gut erhaltenen Azini mehr erkennbar, dagegen viel junges perikanalikuläres intra- und interlobäres Bindegewebe.

Ein brauner Pudel (8 kg) wird am 11. 5. 1913 in Morphium-Aether-Narkose operiert. Die gesamte Pars fixa des Pankreas vom Duodenum abgetrennt, die Gänge unterbunden, die Aeste der Arteria pancreatico-duodenalis geschont.

Am 16. 5. hat sich das Tier erholt, frisst wieder.

17. 5. bis 18. 5. Stoffwechselversuch. Täglich 100 g Pferdefleisch und 50 g Schweineschmalz (N-Einnahme = 7,4 g N, Fetteinnahme 100 g). Ausscheidung durch den Kot = 4,2 g N und 78,2 g Fett (davon 46 pCt. Neutralfett). Mithin wurden resorbiert 43 pCt. Eiweiss und 21,8 pCt. Fett.

Fasse ich diese Versuche mit den gelungenen Versuchen der Literatur zusammen, so darf man einwandsfrei den Schluss ziehen, dass der Verlust der äusseren Sekretion des Pankreas zu einer schweren Resorptionsstörung führt, die ganz besonders das Fett betrifft, weniger stark das Eiweiss. Nicht emulgiertes und schwer resorbierbares Fett wird dabei gar nicht resorbiert, doch darf man wohl aus den Abelmann'schen Versuchen ohne weiteres den Schluss ziehen, dass emulgierte Fette zu einem Teil noch resorbiert werden, vielleicht auch Fette von niederem Schmelzpunkte. Gerade diese Frage, wie überhaupt die Frage der Resorption hatte ich s. Z. weiter fortzuführen beabsichtigt, doch ist an eine Wiederaufnahme dieser Versuche in absehbarer Zeit wegen der Schwierigkeit, geeignetes Untersuchungsmaterial zu erlangen, nicht zu denken.

Für die Uebernahme dieser experimentellen Ergebnisse in die Klinik ist nun von ausschlaggebender Bedeutung einmal die Tatsache, dass ein Minimum von funktionsfähigem Pankreasgewebe, das sein Sekret durch einen Gang in den Darm ergiessen kann, genügt, um noch die Resorption der Nahrungsstoffe annähernd normal zu gestalten. Zum Beweise dessen führe ich folgende experimentelle Beobachtung von mir an:

Weisser Pudel, 8100 g. Subtotale Pankreasexstirpation am 31. 12. 1905.

31. 12. 5 pCt. Sach.

8. 1. 1916. Wunde geheilt.

9. 1. 8,4 pCt. Sach.

10. 1. Erster Versuch, nachdem der Hund 24 Std. gehungert hat. 600 g Milch.

11. 1. 600 g Milch.

12. 1. 600 g Milch. Abgrenzung durch Karmin.

Gesamtkot frisch 93 g, trocken 46 g, enthält 20,9 pCt. Fett, insgesamt 9,6 g. Fett der Einnahme 50,4 g, nicht resorbiert 19,1 pCt. (Neutralfett im Kot 18,3 pCt.).

Bei einem zweiten Versuch wurden von 59 g Olivenöl, das in einer Olivenöl-Gummiarabikumemulsion gereicht wurde, 3 g wieder ausgeschieden, das sind 5,1 pCt. der Fetteinnahme.

Als der Hund am 19. 1. getötet wurde, war die Gegend des Pankreas gut vernarbt; bei der Präparierung fand sich ein etwa 2—3 cm langes, $1/2$ cm breites Stück Pankreasgewebe, das um einen Ausführungsgang herumsass und sein Sekret in den Duktus frei entleeren konnte. Dieses Stück Pankreas hat genügt, um eine fast voll-



ständig normale Fettresorption herbeizuführen, hat aber nicht genügt, um den Insulardiabetes zu verhindern.

Aus diesem Versuche heraus versteht man auch, dass das Uebersehen eines kleinen Ganges bei der Unterbindung eine normale Resorption zulässt.

Die andere, für die menschliche Pathologie wichtige Tatsache ist die, dass wir es hier am Pankreas nicht mit einem einzigen Gang zu tun haben, sondern meist mit zwei Gängen. Der Hauptgang ist der Ductus pancreaticus (Wirsungi), der in das Duodenum weiter unten einmündet als der Ductus pancreaticus accessorius (Santorini). Nach Opie's[1]) Untersuchungen anastomosieren die beiden Gänge in 90 pCt. der Fälle miteinander. Dazu kommt noch eines: Der Ductus Wirsungianus mündet gemeinsam mit dem Ductus choledochus. In den Fällen Opie's, in denen beide Gänge anastomosieren, war meist (84 pCt.) der Ductus Wirsungianus am grössten. Der Santorini'sche Gang war in 21 pCt. der Fälle nicht passabel. In den Fällen (10 pCt.), wo beide Gänge nicht anastomosierten, waren in 5 pCt. der Ductus Wirsungianus, in 5 pCt. der Ductus Santorini am grössten. Helly[2]) fand unter 50 Fällen den Ductus Santorini 10 mal nicht passabel.

Diese Verhältnisse der Gänge sind für die Beurteilung von Ausfallserscheinungen bei Erkrankungen des Pankreas von ausschlaggebender Bedeutung und lassen es, wie wir auseinanderzusetzen versuchen werden, verständlich erscheinen, warum die Ergebnisse der funktionellen Proben bei Erkrankungen des Pankreas keine einheitlichen sind.

Die Erkrankungen des Pankreas, mit denen wir es in der Pathologie zu tun haben, sind — ganz abgesehen von der akuten Pankreasnekrose und Pankreasblutung:

1. die akut-entzündlichen Erkrankungen,
2. die chronisch-entzündlichen Erkrankungen,
3. die Lithiasis (mit Obstruktion und Sklerose der Drüse),
4. das Pankreaskarzinom,
5. die Pankreaszysten.

Ganz schalten wir hier die Erkrankungen des Insularapparates aus, da es uns nur auf eine Beurteilung der äusseren Pankreasdrüse ankommt.

Die akut-entzündlichen Erkrankungen erscheinen mehr minder unter dem Bilde der eitrigen Einschmelzung, die chronisch-entzündlichen Erkrankungen unter dem Bilde der Sklerose mit mehr minder starker Atrophie der Drüse; das Bild der Lithiasis pancreatica ist gewöhnlich ebenfalls verquickt mit einer Sklerose der Drüse. Das häufigste Bild einer Pankreaserkrankung, dem wir klinisch begegnen, ist das Pankreaskarzinom. Eine Ausnahmestellung unter den Pankreaserkrankungen nehmen die Pankreaszysten ein, die durch Neubildung (Kystoma glandulare proliferum), durch Stauung (Retentionszysten) oder durch Erweichung (Er-

---

1) Opie, Disease of the pancreas. Philadelphia and London 1910.

2) Helly, Beitrag zur Anatomie des Pankreas und seiner Ausführungsgänge. Arch. f. mikrosk. Anat. 1898. Bd. 52.



weichungszysten) entstehen und weit seltener ihre Entstehung räumlich an die Hauptausführungsgänge binden, im Gegensatz zu dem grössten Teile der übrigen Erkrankungen, wo man in der grössten Mehrzahl der Fälle die Entstehung an das Hauptkanalsystem gebunden sieht. Das trifft nicht nur für das Pankreaskarzinom zu, das sich so gut wie stets im Kopfteil der Drüse entwickelt, sondern auch für die Lithiasis, die die Hauptausführungsgänge betrifft, ebenso wie die Sklerose der Drüse, die meist mit erweiterten Gängen und der Atrophie der Drüse einhergeht (bei vielen Fällen ist sicher auch eine Lithiasis vorhergegangen). Aber auch die akut-entzündlichen Prozesse, die ihre Entstehung vom Kanalsystem aus nehmen, beteiligen den Kopf der Drüse und das Kanalsystem, im Gegensatz naturgemäss zu den metastatischen und regionär fortgeleiteten Drüsenerkrankungen, die darum auch sich, wie vorweggenommen werden soll, dem diagnostischen Nachweis durch Ausfall einer Verdauungsfunktion entziehen.

Ich habe nun das von mir im Laufe der Jahre beobachtete Material genau darauf hin durchgesehen, wie weit sich die Befunde der Resorptionsprüfung bei Pankreaserkrankungen mit den tierexperimentellen Ergebnissen decken, wenn man die Verhältnisse des Pankreassystems in Betracht zieht, zu welcher Beurteilung naturgemäss nur solche Fälle herangezogen werden können, über die man autoptische Erfahrungen besitzt.

Ich möchte zunächst hier Fälle von Pankreaskarzinom heranziehen.

Fall 1 von Deucher[1]): Stoffwechselversuch am 16. und 17. Juli 1896, Exitus am 7. August. Autopsie: „Karzinom des Pankreaskopfes, Verschluss des Ductus pancreaticus, die Drüsengänge hinter dem Karzinom enorm erweitert und mit klarer Flüssigkeit gefüllt, der übrige Teil des Pankreas atrophisch". Fettresorption 17,1 pCt., N-Resorption 70,4 pCt.

Da die Nahrung aus Milch und Eiern bestand, ist das Resultat das gleiche, wie beim Hunde nach Abschluss aller Pankreasgänge.

Fall 2 von Brugsch[2]): Stoffwechselversuch vom 15. 7. bis 19. 7. 1904. Exitus am 24. 7. 1904. Autopsie: Karzinom des Pankreas: „Der Ductus Wirsungianus ist von Tumoren umwachsen, und nicht mehr für eine Sonde zu passieren. Ein zweiter Ductus pancreaticus lässt sich dagegen mühsam mit feiner Sonde sondieren, der indes nicht in der Papille mündet, sondern unabhängig davon in den Dünndarm und dessen Weg im Pankreas sich auch nicht mehr bis in das gesunde Pankreasgewebe hinein verfolgen lässt. Von dem Pankreas ist der Kopf, zum Teil auch der Körper vom Karzinom durchsetzt".

Die Nahrung besteht aus Milch, Eiern, Butter, Fleisch. Fettresorption 85 pCt., N-Resorption 39 pCt.

Da die Nahrung das Fett zum grössten Teil in emulgierter Form enthielt, decken sich die Befunde mit den tierexperimentellen Ergebnissen.

Es liesse sich die Zahl ähnlicher Beobachtungen noch erweitern, sie geben aber das gleiche Resultat, dass da, wo beim Pankreaskarzinom

1) P. Deucher, Stoffwechseluntersuchungen bei Verschluss des Ductus pancreaticus. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1898. Nr. 11.

2) Brugsch, l. c., Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58.



ein vollständiges Versagen der Pankreassaftsekretion durch Abschluss vom Darm anzunehmen ist, die Fettresoption auf einen sehr niedrigen Wert (für schwerverdauliches Fett von etwa 0 pCt., für emulgiertes auf den Wert von etwa 20 pCt., die Eiweissresorption auf den Wert von 50—60—80 pCt.) herabgesetzt ist. Da beim Pankreaskarzinom allmählich mehr minder grosse Partien der Drüse am Kopfe in Geschwulstmassen verwandelt werden und somit ihrer Funktion verlustig gehen, so ist es kein Wunder, dass man im allgemeinen beim Pankreaskarzinom durch den dadurch bedingten Ausfall der äusseren Funktion so verschlechterte Resorptionswerte für Fett und Eiweiss findet.

Nun liesse sich indessen der Einwand erheben, dass beim Pankreaskarzinom durch die Karzinombildung und völlige Ausschaltung des Drüsenparenchyms mehr Störungen vorliegen als etwa einer einfachen Ausschaltung des Pankreassaftes entspricht; es lässt sich aber auch für die akut-entzündlichen Prozesse der Beweis führen, dass dasselbe Gesetz gilt. So konnte ich einen Fall von operativ geheiltem Pankreasabszess beobachten[1]), bei dem der Abszess bis zum Kopf der Drüse reichte, der in mehreren Untersuchungen folgende Resorptionswerte aufwies:

	Fettresorption	N-Resorption
Auf der Höhe der Erkrankung . .	40 pCt.	79 pCt.
„ „ „ bei leichtem Ikterus	20 „	71 „
Nach der Heilung	74 „	83 „

Durch den Abszess ist wohl nicht die ganze Drüse zerstört worden, indessen wohl ein grosser Teil, denn sonst wären nicht die Resorptionswerte nach der Operation noch so verhältnismässig gute; die verschlechterte Resorption während des Abszesses mag in erster Linie durch Druckeinwirkung auf die Gänge zurückzuführen gewesen sein. Im Ganzen erinnert das Ergebnis ausserordentlich an die tierexperimentellen Erfahrungen der Unterbindung der Gänge.

Von besonderem Interesse sind nun die Beobachtungen bei Steinverschluss, so besonders ein Fall von Keuthe[2]).

Der Patient war sechs Jahre zuvor an heftiger Diarrhoe erkrankt, die sich nach Krankenhausbeobachtung bald besserte, bald verschlimmerte. Dieser Fall war 1904 von Glaessner und Siegel[3]) untersucht worden, wo der Patient alimentäre Glykosurie und Fettverluste von etwa 35—45 pCt. aufwies. 1908 ergab aber der Ausnutzungsversuch einen Fettverlust von nur 9,8 pCt.! Bei der Sektion ergab sich eine starke Atrophie der Drüse; deutliche Reste von Pankreasgewebe sind nur noch in verschwindender Anzahl erkennbar. Sowohl im Kopf wie im Schwanz der Drüse findet sich je ein stecknadelkopfgrosses gelbweisses Konkrement. Es gelingt nicht, den Pankreasgang aufzufinden.

Dieser Fall ist eindeutig erklärbar, wenn man ein Konkrement mit Behinderung der Sekretion im Jahre 1904 annimmt. Nach Ausstossung des Konkrements ist die Sekretion wieder frei geworden. Ein Minimum von Drüse genügt aber schon, um die zur Verdauung notwendige Menge Saft zu liefern und damit normale Resorptions-

1) Brugsch u. König, l. c., Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 52.
2) Keuthe, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 2.
3) Glaessner u. Siegel, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 17.



werte herbei zuführen. Umgekehrt zeigt die plötzliche Verschlechterung der Resorption bei einem Fall ven Sklerose des Pankreas in der Beobachtung von Gigon[1]), dass plötzlicher Abschluss des Pankreassaftes (es kann sich im übrigen bei dieser Beobachtung nicht um völligen Abschluss handeln) auch plötzliche Verschlechterung der Resorption verursacht.

Ueberschaue ich alle in der Literatur niedergelegten und meine eigenen zahlreichen Beobachtungen und vergleiche diese mit den Ergebnissen der Pankreasgangsunterbindung, so erscheint mir die Berechtigung folgenden Satzes gegeben:

Gänzlicher Abschluss des Pankreassaftes macht auch beim Menschen schwerste Fettresorptionsstörung und mässige Eiweissresorptionsstörung. Ein schwer verdauliches Fett wird so gut wie garnicht. ein emulgiertes Fett nur in geringer Menge (etwa 20 pCt.) resorbiert; die Eiweissresorptionswerte schwanken zwischen 50—80 pCt. Selbst der Abschluss eines Hauptganges des Pankreas kann für die Verdauung ohne erhebliche Beeinträchtigung der Verdauung einhergehen, indem man noch verhältnismässig hohe Fettresorptionszahlen findet (etwa 80 pCt.). Die Voraussetzung ist das Vorhandensein eines wirksamen Nebenganges. Eine Erkrankung des Pankreas führt nur dann zu Resorptionsstörungen, wenn der Erguss des Sekrets in den Darm behindert ist.

Im Anschluss an diese Ergebnisse der klinischen Beobachtung und tierexperimentellen Studien möchte ich auf die Frage der Pankreasfunktion noch mit einigen Worten kritisch eingehen. Das Suchen nach Fermenten im Stuhl und die sogenannten Kernproben von Schmidt werden jetzt in der Klinik mit Vorliebe zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen herangezogen. Wer sich indessen eingehend mit tierexperimentellen Studien beschäftigt und wer die klinischen Beobachtungen autoptisch kontrolliert, wird von der Unsicherheit dieser Proben bald überzeugt werden. Beweisend ist z. B. die Trypsinprobe im Stuhl auch nicht, wenn sie nicht vorhanden ist. Dagegen ist die Beobachtung einer erheblich verschlechterten Fettresorption und N-Resorption ein klinisch führendes Symptom, das auf die Pankreaserkrankung hinweist. Wenn in solchen Fällen die Trypsinprobe im Stuhl mehrfach negativ gefunden wird, so verdient dieser Befund entschieden klinische Beachtung. Auf ihn allein sich zu stützen halte ich für vollkommen verfehlt. Aber auch die Feststellung einer verschlechterten Fettresorption spricht nur dann diagnostisch für den Ausfall von Pankreasfunktion, wenn die Fettresorptionswerte sehr erheblich verschlechterte sind (**0—20—30 pCt.**). Abgesehen davon, dass allein der Ikterus nicht unerhebliche Fettresorptionsstörungen (bis 40 pCt. Fettverluste) verursacht, können auch bei sonstigen Darmstörungen und aus noch nicht übersehbaren Ursachen Resorptionsstörungen entstehen (z. B. bei Morbus Basedow), die jedenfalls nicht

1) A. Gigon, Stoffwechselversuch an einem Fall von Pankreasdiabetes. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 63. H. 5 u. 6.



ohne weiteres auf das Pankreas bezogen werden können. Wenn man tierexperimentell feststellt, mit wie wenig Drüsenparenchym das Pankreas im Organismus eine gute Verdauungsfunktion aufrecht erhält, so denkt man ausserordentlich skeptisch über solche geringen Resorptionsstörungen hinsichtlich des Pankreas. Auch negative oder schwach positive Fermentproben mit Stuhlextrakten vermögen die Diagnose nicht sicherer zu machen. **Völlig in der Luft schwebt aber die Lehre von der funktionellen Pankreasachylie.** Gewiss wird auch im Rahmen des gesamten Verdauungstraktus das Pankreas in seiner Funktion darniederliegen können; für eine isolierte funktionelle Pankreasachylie existiert aber weder klinisch noch tierexperimentell der geringste Beweis. Unter den Fällen, die Arthur Mayer in seiner Arbeit über die funktionelle Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse[1]) jüngst erwähnt, ist auch nicht ein einziger Fall, bei dem ich mir getrauen würde, eine Diagnose zu stellen, die mit dem äusseren Pankreas Beziehungen hat. Es ist an der Zeit, den einseitigen und falschen Ausdeutungen von Pankreasproben entgegenzutreten, ebenso wie eine restlose Ausdeutung von Fettresorptionsstörungen und Eiweissresorptionsstörungen auf das Pankreas hin ungerechtfertigt ist. Bei vielen Fällen von Achylia gastrica (wahrscheinlich mit Darmerkrankungen) z. B. sind schon solche Störungen zu finden.

---

1) Mayer, Arthur, Ueber funktionelle Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1919. Bd. 20. H. 2.

XXIV.

Aus dem Institut für pathol. Physiologie der Universität Cöln a. Rh.

Partielle Dilatation der Kammerwand beim Herzkammeralternans.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Bruno Kisch,**

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung und 2 Kurven im Text.)

Im Jahre 1908 hat H. E. Hering[1]) in mehreren Veröffentlichungen und später wiederholt in verschiedenen Arbeiten auf Grund von Beobachtungen am Säugetierherzen hervorgehoben, dass das Wesen des Herzalternans als eine partielle Hyposystolie oder partielle Asystolie der Ventrikelmuskulatur aufzufassen sei. Die experimentellen Untersuchungen Hering's in dieser Frage waren, wie gesagt, an Säugetierherzen ausgeführt worden, während sich die sogleich zu erwähnenden Beobachtungen älterer Autoren auf das Froschherz bezogen. Auf Grund seiner experimentellen Beobachtungen nahm Hering auch für das Wesen des beim Menschen vorkommenden Herzalternans die gleiche Auffassung seiner Entstehung an.

Am Froschherzen hatte Gaskell[2]) schon 1882 bezüglich des an diesem beobachteten Alternans angenommen, dass sich gewisse Kammerteile nur bei jedem zweiten Impulse kontrahieren, während andere jeden Impuls mit einer Kontraktion beantworten. Den experimentellen Beleg für die Richtigkeit dieser Ansicht, bezüglich des Froschherzens, erbrachte 1903 Trendelenburg[3]) indem er die Tätigkeit verschiedener Partien des im Alternans schlagenden Froschventrikels mit Hilfe der Suspensionsmethode graphisch registrierte. Am Warmblüterherzen hatte Hering[4]) darauf aufmerksam gemacht, dass man beim Alternans die Hyposystolie bzw. Asystolie einzelner Kammerabschnitte direkt sehen kann. S. de Boer[5])

1) H. E. Hering, Ueber zeitweilige partielle Hyposystolie der Kammern des Säugetierherzens. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 15. — Derselbe, Das Wesen des Herzalternans. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 27. — Derselbe, Ueber Herzalternans. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1908.

2) W. H. Gaskell, On the rythm of the heart of the frog and on the nature of the action of the vagus nerve. Philos. transactions. 1882. Vol. 173. Part III. p. 993. Zit. nach Trendelenburg.

3) W. Trendelenburg, Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1903. S. 271.

4) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1908.

5) S. de Boer, Herzalternans. Zentralbl. f. Physiol. 1915. Bd. 30. S. 149.



hat diese Beobachtung jüngst bei Froschherzen [bei denen sie auch Trendelenburg (l. c.) schon beschrieben hatte] bestätigt. Er sagt vom im Alternans schlagenden Froschherzen, dass er wiederholt beobachtet habe: „dass während der kleinen Systole des Alternans beim suspendierten Froschherzen der Apex ventriculi sich nicht kontrahierte“, und schliesst daraus, dass der Alternans durch partielle Asystolie des Ventrikels zustande kommt.

Dass diese Auffassung über das Wesen des Herzalternans, welche ihn als eine partielle Asystolie oder Hyposystolie der Ventrikelmuskulatur erklärt, jedoch heute keineswegs unbestritten ist, geht z. B. aus dem Buche Wenckebach's[1]) über die unregelmässige Herztätigkeit hervor. In dem, dem Pulsus alternans gewidmeten Kapitel dieses Buches erkennt Wenckebach die Abnahme der Kontraktilität eines Teils der Kammermuskulatur nur für einen Teil der experimentell beobachteten Alternansfälle als Erklärung für das Zustandekommen des Herzalternans an. Für die meisten Fälle lehnt er diese Erklärung jedoch so entschieden ab, dass er einem Absatze des „Der Pulsus alternans“ überschriebenen Kapitels in seinem Buche die Ueberschrift gibt: „Die Erklärung aus gestörter Herzkraft ist unzutreffend“. Auch H. Straub[2]) schliesst sich in einer neueren Arbeit der Auffassung des Herzalternans als einer partiellen Hypo- oder Asystolie nicht an[3]).

Ohne hier auf eine Diskussion der Alternansfrage eingehen zu wollen (ich werde dies demnächst an anderer Stelle tun), möchte ich lediglich eine Beobachtung mitteilen, die ich wiederholt am Froschherzen, das im Alternans schlug, machen konnte und die mir für die Frage der Genese des Herzalternans von Bedeutung zu sein scheint. Bei meinen Beobachtungen handelte es sich um mit Veratrinum sulfuricum vergiftete Froschherzen, die im Alternans schlugen und bei denen das sogleich mitzuteilende Phänomen besonders schön zu sehen war.

Bezüglich der Methodik meiner Versuche wäre folgendes zu erwähnen. Ich verwendete kuraresierte Frösche (Temporarien), deren Herz frei präpariert und in situ belassen worden war. In die Vena cava posterior, unmittelbar unterhalb der Einmündungsstelle der Lebervenen band ich eine Glaskanüle ein, die mit einer Mariotte'schen Flasche in Verbindung stand, aus der die Nährflüssigkeit unter einem Druck von etwa 5 cm Wasser in die Vene einströmte. Beide Aorten waren aufgeschnitten, so dass die Kammer ihren Inhalt ohne Ueberwindung eines merklichen Gegendruckes auswerfen konnte. Die Tätigkeit von Vorhof und Ventrikel wurde mit Hilfe der Suspensionsmethode graphisch registriert.

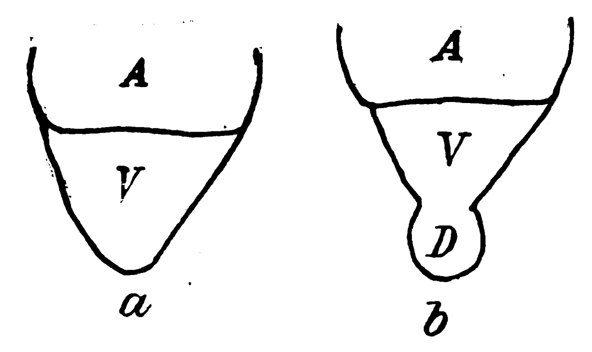
1) K. F. Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig u. Berlin bei W. Engelmann. 1914.

2) H. Straub, Dynamik des Herzalternans. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1917. Bd. 23. S. 403.

3) Da dieser Autor die zuletzt genannte Mitteilung Hering's sowie die vier Mitteilungen in Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 10, S. 1ff. nicht erwähnt, so scheinen diese seiner Kenntnis entgangen zu sein, obwohl sie wichtige Beiträge zur Alternansfrage enthalten. Desgleichen die Mitteilung von Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 10.



Wie schon erwähnt, ist bereits von mehreren Beobachtern mitgeteilt worden, dass man beim Herzalternans das Nichtschlagen einzelner Kammerabschnitte direkt sehen kann. Man kann aber zuweilen, und darauf soll hier hingewiesen werden, am Froschherzen während des Alternans beobachten, dass Teile der Herzwand von der unter dem Druck der übrigen sich kontrahierenden Ventrikelteile stehenden Flüssigkeit, die den Herzinhalt bildet, während der Systole vorgewölbt und divertikelartig ausgebuchtet werden. Besonders schön sieht man dies, wenn der ausgebuchtete Teil des Ventrikels die Herzspitze ist (was jedoch keineswegs immer der Fall sein muss). Die Herzspitze kann dann ausgedehnt und ballonartig aufgetrieben werden, während die übrigen Teile des Ventrikels sich kontrahieren. Es entstehen hierbei mitunter Bilder, wie das im Schema Fig. 1b gezeichnete.



Schema der Ventrikelkontraktion.
a) Normale Kammersystole. *b*) Partielle Systole beim Alternans mit passiver Ausbuchtung der Herzspitze.
A = Vorhof; *V* = Kammer; *D* = Die ballonartig ausgebuchtete Herzspitze.

Den Kontraktionen, bei denen die ballonartige Auftreibung der Herzspitze beobachtet wurde, entsprachen in der mit der Suspensionsmethode verzeichneten Tätigkeitskurve der Ventrikelspitze (siehe die beigefügten Kurven) die kleinen Erhebungen, den Gesamtkontraktionen der Kammer die grossen.

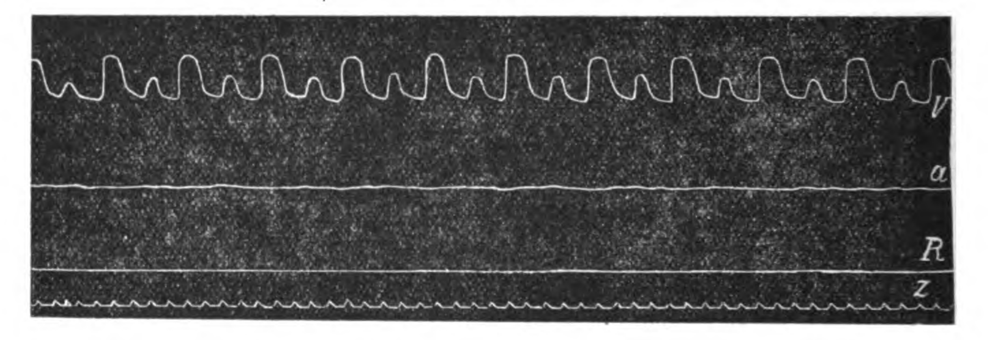
Diese Beobachtung scheint mir deshalb von Wichtigkeit zu sein, weil sie für diese beobachteten Fälle eine nur partielle Systolie der Kammer beim Alternans beweist. Wenn der auf den flüssigen Herzinhalt von der sich kontrahierenden Kammermuskulatur ausgeübte Druck bei einer Systole genügt, einen gewissen Teil der Herzwand auszubuchten, bei einer zweiten jedoch nicht, so zeigt dies, dass jener Teil der Herzwand nur während einzelner Kontraktionen der Herzkammer wesentlich weniger widerstandsfähig gegen den im Ventrikel herrschenden Druck ist, als im gleichen Augenblick die ganze übrige Kammerwand, sich also vorübergehend in einem Zustand fehlender oder sehr geringer Kontraktion, in einem Zustande der Asystolie oder höchstgradigen Hyposystolie befindet. Wir haben es daher hierbei sicher mit einer partiellen Asystolie oder sehr hochgradigen partiellen Hyposystolie zu tun.

Von dem Begriffe der Systole ist der Begriff Muskelkontraktion gar nicht zu trennen. Nun ist ja bekannt, dass eine Muskelaktion nicht

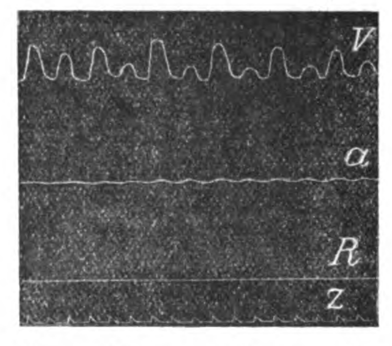


immer zu einer sichtlichen Verkürzung des betreffenden Muskels führen muss, so handelt es sich z. B. bei der als isometrisch bezeichneten Muskelkontraktion um eine Muskeltätigkeit, bei der eine Muskelverkürzung nur in geringem Grade oder auch gar nicht nachweisbar ist. Auf Grund der bisherigen durch Inspektion und graphische Registrierung gewonnenen experimentellen Beobachtungen beim Herzalternans konnte noch nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob es sich hierbei nur um eine partielle Hyposystolie, oder um eine partielle Asystolie der Kammern handelte. Hering hat zwar auf Grund seiner Ueberlegungen sich zur Annahme einer partiellen Asystolie entschlossen,

Kurve 1.



Kurve 2.



Zwei Kurven von Herzen, die im Alternans schlugen. Bei jeder kleinen Zacke des Kardiogramms war eine ballonartige Vorwölbung der Herzspitze zu sehen. V = Ventrikel, a = Vorhof, R = Reizschreiber, z = Zeit in $^1/_1$ Sekunden. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Suspendiert war die Herzspitze.

betont aber in seinen Veröffentlichungen (l. c.), dass die experimentellen Untersuchungsmittel nicht empfindlich genug sind, eine vollkommene Asystolie nachzuweisen, sondern dass diese nur auf Grund der für die Tätigkeit des Herzmuskels geltenden allgemein bekannten Gesetze logisch zu erschliessen ist, während die Tatsache, dass partielle Kammerkontraktionen beim Alternans vorkommen, als erwiesen zu betrachten ist.

Wenn wir nun an einem Muskel nicht nur keine Verkürzung wahrnehmen, sondern im Vergleich zu der Ruhelage eine deutliche ziemlich starke Dehnung, wie etwa bei den hier mitgeteilten Beobachtungen an

einzelnen Teilen der Herzkammerwand, so kann im Augenblicke der Dehnung des betreffenden Muskels wohl praktisch niemand von einer Kontraktion und ebensowenig von einer Systole sprechen. Es bildet deshalb die hier geschilderte Beobachtung einen experimentellen Nachweis für das tatsächliche Vorkommen eines rhythmisch wiederkehrenden Zustandes der Kammermuskulatur während des Alternans beim Froschherzen, der praktisch als partielle Asystolie zu bezeichnen ist.

Es berechtigt uns die Beobachtung am Froschherzen zwar noch nicht ohne weiteres zu der Annahme, dass ganz gleiche Veränderungen (Ausbuchtung einzelner Teile der Kammerwand) vielleicht nur in geringerem Grade und deshalb weniger auffallend auch beim Säugetierherzen vorkommen, aber es ist dies doch wahrscheinlich, zumal mit Rücksicht auf die auch beim Säugetierherzen beobachtete Erscheinung, dass sich beim Alternans einzelne Kammerabschnitte während der Systole anscheinend nicht kontrahieren.

Für das Froschherz ist beim Vorkommen einer solcher ballonartigen Vorwölbung einzelner Teile der Herzwand beim Alternans noch folgendes hinsichtlich der bei der einzelnen Systole vom Herzen ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge zu berücksichtigen. Da die kleine Kontraktion beim Herzalternans nicht vorzeitig (wie eine Extrasystole), sondern rechtzeitig erfolgt, so wird bei ihr das geringere Volumen der ausgeworfenen Flüssigkeit nicht dadurch bedingt, dass der Ventrikel schlechter gefüllt ist, abgesehen von der etwa vorhandenen längeren Dauer der Systole bei der grossen im Vergleich mit der bei der kleinen Kontraktion, die einen Unterschied in der Dauer der Diastole und damit in der Füllung der Herzkammern bedingen kann. Hingegen muss das von den einzelnen Systolen geförderte Flüssigkeitsvolumen hauptsächlich dadurch beeinflusst werden, dass erstens die Kraft der Systole durch das Sichnichtkontrahieren einzelner Ventrikelteile bei der kleinen Kontraktion geringer ist als bei der grossen und zweitens dadurch, dass ein Teil des Herzinhaltes von der sich kontrahierenden Herzmuskulatur statt in die Aorta in ein in der Herzwand bei ihren Ausbuchtung entstehendes Divertikel gepresst wird und dort bis zur nächsten universellen Systole, an der sich wieder die gesamte Kammermuskulatur beteiligt, verbleibt.

Hierbei kommt es zum Verbleiben eines Quantums Blutes in der Kammer bis zur nächsten Systole und um die Menge dieses in die Herzwandausbuchtung bei der kleinen Systole gepressten Residualblutes ist die vom Herzen ausgeworfene Blutmenge vermindert. Es wäre nicht ausgeschlossen, dass ähnliches auch beim Säugetierherzen vorkommt.

Sollten sich diese Beobachtungen am Froschherzen bis zu einem gewissen Grade auch auf höhere Tiere übertragen lassen, dann könnte man auch mit ihrer Hilfe an die Erklärung der oft beobachteten Tatsache denken, dass beim Herzalternans mitunter dem kleineren Pulse die grosse Erhebung des Kardiogrammes entspricht. Ich möchte beispielsweise an das von Hering (l. c.) beschriebene Experiment erinnern, bei dem bei einem Hunde mit Herzalternans den Grössen der Pulswellen die Wellen des Kardiogrammes gleichsinnig waren, wenn dieses vom 3.,



ungleichsinnig aber, wenn es vom 5. Interkostalraum aufgenommen worden war. Durch an den Aufnahmestellen des Kardiogramms in den Thorax eingestochene Nadeln konnte bei der Autopsie festgestellt werden, dass der dem 3. Interkostalraum anliegende Herzteil die Basis der rechten Kammer, der der betreffenden Stelle des 5. Interkostalraumes anliegende Teile, eine oberhalb der Spitze des linken Herzens befindliche Stelle war.

Sollte unter Umständen auch beim Kammeralternans des Säugetierherzens eine (vielleicht weniger intensive) Ausbuchtung z. B. der Herzspitze bei der kleinen Systole vorkommen, so wäre es sehr wohl denkbar, dass man bei der graphischen Registrierung der Bewegungen der diesem Herzteil anliegenden Herzwandabschnitte die grossen Erhebungen in der Kurve bei den Herzschlägen erhält, die aus den oben genannten Gründen nur ein kleineres Blutvolumen in die Aorta befördern, durch welches die kleinen Pulse bedingt werden. Es muss aber nicht immer gerade die Herzspitze der Teil des Herzens sein, der beim Alternans vorübergehend asystolisch bzw. hyposystolisch ist.

Hering[1]) hat auch schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass mitunter Kammerextrasystolen bei Herzen, die sich im Alternanszustande befinden, an den von der Kammerspitze mit Hilfe der Suspensionsmethode verzeichneten Kurven gar nicht zum Ausdruck kommen, und hat auf eine gewisse Aehnlichkeit dieser Tatsache mit dem Herzalternans hingewiesen. Aehnliches habe ich beim künstlich durchströmten Froschherzen öfters beobachten können. Man konnte hier oft das örtlich eng begrenzte Auftreten einer spontanen ventrikulären Extrasystole, die auf einen Teil der Kammermuskulatur beschränkt blieb, an dem Farbenunterschied zwischen den kontrahierten und den nicht kontrahierten Teilen des Ventrikels erkennen.

1) H. E. Hering, Ueber ungleichsinnige Beteiligung der Kammer des Säugetierherzens beim Kammeralternans. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 10. S. 1.



XXV.

Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Universität Cöln a. Rh.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. H. E. Hering).

Herzalternans als Folge periodisch auftretender partieller Erschlaffung der Kammerwand.

Von

Cand. med. **Alfred Gottschalk.**

(Mit 4 Kurven im Text.)

Die Erscheinung, dass am Herzen Zustände vorkommen, während deren sich Ventrikelkontraktionen von normaler und reduzierter Grösse in gleichem zeitlichen Abstande alternierend folgen, ist schon seit mehr als 35 Jahren bekannt. Gaskell[1]), Engelmann[2]) und Trendelenburg[3]), die bei ihren Versuchen am freigelegten bzw. herausgeschnittenen Froschherzen diesen veränderten Herzzustand, den Herzalternans, beobachtet haben, versuchten ihn übereinstimmend durch die Annahme zu erklären, dass sich bei ihm ein Teil der Muskulatur zeitweise nicht an der Kontraktion beteilige, sei es infolge Veränderung des Leitungsvermögens, wie Engelmann meint, oder nach der Ansicht Trendelenburg's infolge veränderter Erregbarkeit. Doch erst seitdem wir in Form von chemisch differenten Stoffen (wie Antiarin, Digitalin, Glyoxylsäure, Veratrin) und durch Erwärmung des Sinus venosus, Reizung der Nervi accelerantes Mittel in die Hand bekommen haben, diese Herzunregelmässigkeit auf experimentellem Wege, sei es am Kaltblüter- oder Warmblüterherzen, zu studieren, ist mehr Licht auf die Bedingungen, unter denen Herzalternans zustandekommt, gefallen und sein Wesen ergründet worden. Hering[4]) hat am freigelegten wie am nichtfreigelegten Säugetierherzen (Hund) mit Hilfe der Glyoxylsäure Herzalternans erzeugt und

1) W. H. Gaskell, On the rhythm of the heart of frog, and on the nature of the action of the vagus nerve. Philos. Transact. 1882. Vol. 173. P. 3. p. 993.

2) Th. W. Engelmann, Ueber den Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen zur Theorie der allorhythmischen Herzstörungen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1896. Bd. 62. H. 12.

3) W. Trendelenburg, Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteil. 1903. S. 271.

4) H. E. Hering, Ueber zeitweilige partielle Hyposystolie der Kammern des Säugetierherzens. Deutsche med. Wochenschr. 9. April 1908. — Derselbe, Das Wesen des Herzalternans. Münchner med. Wochenschr. 7. Juli 1908. — Derselbe, Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung zu den extrakardialen Herznerven. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 10. S. 14.



als erster den Beweis dafür erbracht, dass der Alternans beim Säugetier auf einer periodisch auftretenden partiellen Hypo- bzw. Asystolie beruht. Wenn es nun richtig ist, dass die Erscheinung des Alternans dadurch bedingt ist, dass irgendeine schädigende Ursache einen Teil der die Herzwand bildenden Muskelfasern zeitweise funktionsunfähig macht oder sie doch nur in ganz geringem Umfange an der Kontraktion teilnehmen lässt, dann müssen wir auch ein mit dem Bilde des Herzalternans übereinstimmendes Phänomen erhalten, wenn es uns gelingt, auf experimentellem Wege primär solche partielle, lokale Aenderungen in dem Kontraktionszustand der Herzkammer zu erzeugen. Die Richtigkeit dieser Behauptung soll durch nachfolgende Versuche erwiesen werden.

Methodik.

Auf Vorschlag von Herrn Geh. Rat Prof. Hering versuchten wir den konstanten elektrischen Strom zu obigem Zwecke zu benutzen. Seit den Untersuchungen von Biedermann[1]) wissen wir, dass bei Schliessung des konstanten Stromes an den der Anode benachbarten Muskelfasern des Herzens eine hemmende Polwirkung in Form einer mehr oder weniger deutlichen örtlichen Erschlaffung (Reizerschlaffung) des Muskelgewebes eintritt, falls sich dasselbe im Kontraktionszustande befindet. Diese Tatsache, die in der letzten Zeit unter der Leitung von Garten von Henle[2]) und Palladin[3]) weiter untersucht worden ist, benutzten wir, um am Herzen während der Kontraktionsphase einen Teil der Muskelfasern zur Erschlaffung zu bringen und damit eine partielle Hypo- bzw. Asystolie herbeizuführen.

Versuchsanordnung.

Die Versuche, die in den Monaten Mai, Juni und Juli 1919 im pathologisch-physiologischen Institute der Universität Cöln ausgeführt worden sind, wurden teils an Fröschen der Gattung Rana temporaria, teils an Kröten, die vorher 8 Tage lang in gekühlten Räumen aufbewahrt worden waren, bei Zimmertemperatur ausgeführt. Den Versuchstieren, die ein Durchschnittsgewicht von 30 g hatten, wurden zu Beginn der Experimente 0,2—0,3 ccm einer 1 proz. Kurarelösung in den dorsalen Lymphsack subkutan injiziert und daraufhin nach Befestigen auf einem Brett das Herz freigelegt. Die Verzeichnung der Vorhofs- und Ventrikeltätigkeit wurde mit Hilfe der Engelmann'schen Suspensionsmethode auf einem Hering'schen Kymographion vorgenommen; ausserdem wurden noch Zeit und gesetzte Reize registriert. Der elektrische Reizapparat bestand aus zwei Akkumulatoren als Quelle des galvanischen Stromes,

1) W. Biedermann, Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. Aus: Sitzungsber. d. Wissensch. 1884. Bd. 89. Abteil. III. Januar-Heft.

2) K. Henle, Ueber die Beeinflussung des Elektrokardiogramms durch die polare Wirkung des konstanten Stromes. Zeitschr. f. Biol. 1910. Bd. 55.

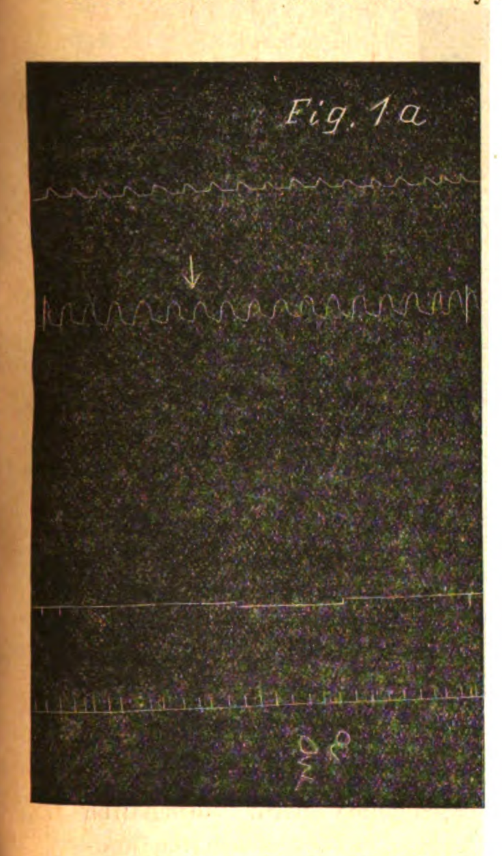
3) A. Palladin, Ueber die anodische Wirkung des konstanten Stromes auf das Froschherz. Zeitschr. f. Biol. 1913. Bd. 62.

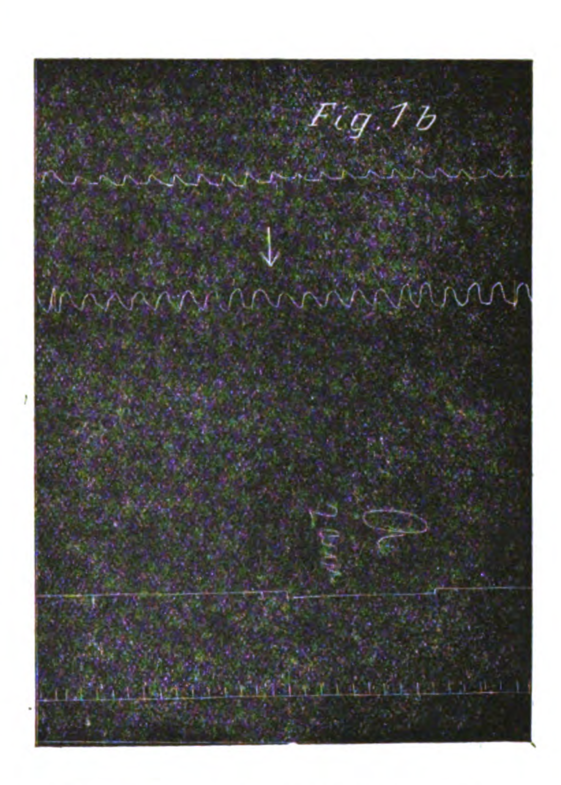


einer Pohl'schen Wippe als Stromwender, einem Metallschlüssel als Stromschliesser bzw. -öffner und zwei unpolarisierbaren Elektroden (Tonstiefelelektroden mit Wollfäden) als Reizübermittlern. Die Anode wurde auf das Herz (Spitze oder Basis), die Kathode auf eine indifferente Körperstelle, die freipräparierte Bauchmuskulatur, gesetzt (monopolare Reizmethode).

Versuchsergebnisse.

Lässt man den Strom durch die dem Herzen aufliegende Elektrode einströmen und schliesst man ihn in der zweiten Hälfte der Diastole, so sieht man bei der nächsten Systole bei genügender Stromintensität an





der Berührungsstelle der Anode eine Erschlaffung der Muskulatur auftreten, die sich während der Dauer des Stromschlusses bei jeder neuen Systole wiederholt und sich in Form einer dunkelroten, blasigen Vorwölbung äussert. Verstärken wir die Stromintensität, so tritt die blutgefüllte Ausbauchung noch intensiver in die Erscheinung als vorher. Auf der abgebildeten Kurve (vgl. Fig. 1a), die von einer Kröte bei Aufsetzen der Anode auf die Herzspitze gewonnen wurde, sehen wir dementsprechend bei Anwendung geringer Stromintensität (1 Akkumulator — 3 Volt Spannung) während der Dauer des Stromschlusses ein nur wenige Bruchteile der normalen Hubhöhe betragendes Niedrigerwerden der Ventrikelzacken, bei Verwendung stärkerer Ströme (2 Akkumulatoren — 6 Volt Spannung) eine deutlichere Verkleinerung der Hubhöhe der Ventrikelzacken (vgl. Fig. 1b).

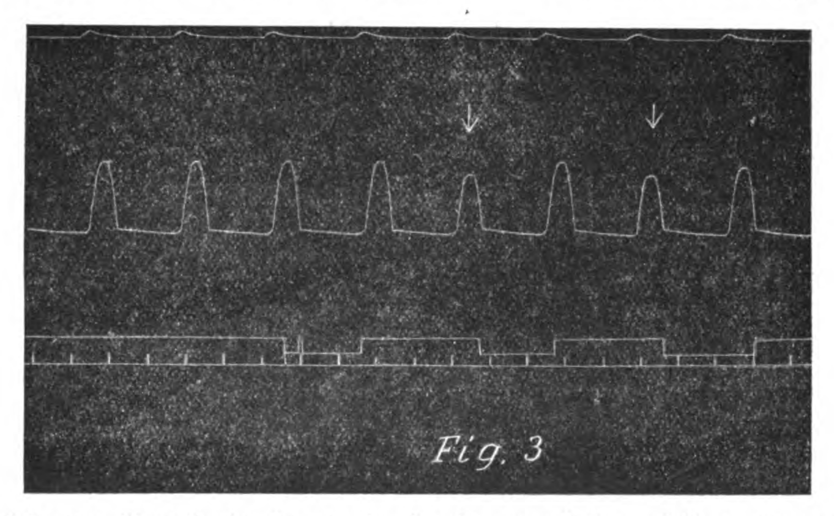


Ob es sich bei der anodischen Erschlaffung bei geringer Stromstärke um eine Hyposystolie oder eine Asystolie handelt, lässt sich mit obiger Methode nicht entscheiden; denn der Unterschied in der Hubhöhe der Ventrikelzacken bei schwächerer und stärkerer Stromquelle könnte sowohl dadurch bedingt sein, dass es bei geringer Stromintensität nur zu einer Verminderung des bestehenden Kontraktionszustandes kommt, der erst bei Anwachsen der Stromstärke in vollständige Erschlaffung übergeht, wie auch dadurch, dass in die schon bei eben wirksamen Reizen ausgelöste vollkommen lokale Asystolie durch Reizzuwachs weitere Kreise einbezogen werden. Die Entscheidung dieser Frage, über die ich auch in


Fig. 2

der älteren Literatur keine zweckdienlichen Angaben finden konnte, muss späteren Versuchen, bei denen der Aktionsstrom in der Gegend der Anode mittels des Saitengalvanometers verzeichnet wird, vorbehalten bleiben. So viel ist aber wohl sicher, dass sich an der sichtbaren anodischen Erschlaffung alle Schichten der Herzwand beteiligen; denn würde es nur an den der Anode unmittelbar anliegenden Muskelfasern zu einer Aufhebung ihres Kontraktionszustandes kommen, im Bereiche der mehr dem Herzinnern zugewandten Fasern dagegen nicht, so könnte niemals das Phänomen der im Hinblick auf die Kleinheit des Froschherzens beträchtlichen lokalen Ausbuchtung in die Erscheinung treten. Unzweifelhaft ist ferner, dass bei genügender Stromstärke die anodische Erschlaffung am Herzen eine partielle Asystolie darstellt. Da es sich nun beim Alternans um eine Herzunregelmässigkeit handelt, bei der sich Ventrikelkontraktionen von normaler Grösse mit solchen geringerer Grösse abwechselnd in gleichen Intervallen folgen, musste versucht werden, diese durch die Polwirkung bedingte anodische Erschlaffung bei jeder zweiten

Systole zu erzeugen. Es wurde zunächst daran gedacht, diese für die Versuche erforderliche rhythmische Stromschliessung und -öffnung auf automatischem Wege, etwa durch ein in den Stromkreis eingeschaltenes Metronom, herbeizuführen. Da sich aber die manuelle Bedienung des Stromschlusses für unsere Zwecke als vollkommen ausreichend erwies, wurde von einer weiteren Komplizierung der Methodik durch einen automatischen Stromunterbrecher abgesehen. Sehr genau kam es bei den Versuchen darauf an, den Strom in der richtigen Phase der Herztätigkeit zu schliessen. Am zweckmässigsten erwies es sich, das Stadium der latenten Reizung des konstanten Stromes in den letzten Abschnitt des relativen Refraktärstadiums des Herzens fallen zu lassen, d. h. also den Reiz gegen Ende der Diastole, in der unteren Hälfte des absteigenden Schenkels der Ventrikelzacke zu setzen. Auf der Höhe der darauffolgenden


Fig. 3

verkleinerten Ventrikelzacke wurde der Strom wieder geöffnet, um gegen Schluss der übernächsten Diastole wieder geschlossen zu werden u. s. f. Wurde in dieser Weise verfahren und dabei eine Stromintensität genommen, bei der das Phänomen der anodischen Erschlaffung deutlich in die Erscheinung trat, so ergaben sich Kurven, wie die in Fig. 2 und 3 abgebildeten, die zwei von zwölf in gleicher Weise erhaltenen wiedergeben. Der Fig. 2 liegt ein Versuch am Froschherzen zugrunde, dessen Spitze monopolar gereizt wurde, der Fig. 3 ein Versuch an einem an der Basis monopolar gereizten Krötenherzen. Beide Kurven halten den Kriterien, die wir an das Bild des Herzalternans anzulegen pflegen, um es auf seine Echtheit hin zu prüfen, stand: in gleichen Abständen sich folgende Systolen von abwechselnd normaler und reduzierter Grösse[1]). Dass in

1) Anmerkung: Wurden zu den Versuchen zu starke Ströme benutzt, so erhielten wir ausser der Erscheinung des Herzalternans noch unregelmässig auftretende Extrasystolen, bei denen sowohl am Herzen die lokale Erschlaffung wie auch an der Kurve die Kleinheit der Erhebungen deutlich ausgesprochen war. Diese Beobachtung bestätigt die von Hering (Ueber zeitweilige partielle Hyposystolie der Kammern des Säugetierherzens. Deutsche med. Wochenschr. 9. April 1908) gemachte Erfahrung, dass bei einem im Kammeralternans schlagenden Herzen auch Extrasystolen der Kammern auf einer zeitweiligen Hypo- bzw. Asystolie beruhen können.

Fig. 2 die Differenz in der Höhe der alternierenden Ventrikelzacken grösser ist als in Fig. 3, liegt ausser in der Verschiedenheit der Versuchstiere darin begründet, dass bei dem Herzen in Fig. 2 die Anode auf die Herzspitze, in Fig. 3 auf die Herzbasis gesetzt wurde; da nämlich die Suspension an der Herzspitze befestigt war, so musste auch der mechanische Effekt am Hebel dann am grössten werden, wenn diese Befestigungsstelle in den Bereich der anodischen Erschlaffung fiel.

Es lässt sich also am Herzen des Kaltblüters mit Hilfe der anodischen Polwirkung, die sich hier bei genügender Stromstärke in einer partiellen Asystolie äussert, ein mit dem Herzalternans in allen wesentlichen Punkten übereinstimmendes Bild hervorrufen.

Wenn es noch einer besonderen Bestätigung bedürfte, dass es Herzalternans gibt, der auf einer partiellen Hypo- bzw. Asystolie beruht, so werden obige Versuche, die die Probe aufs Exempel sind, eindeutig diesen Satz stützen. Ausserdem aber mögen sie einen Beitrag zu der Methodik darstellen, auf experimentellem Wege pathologische Herzzustände zu erzeugen.



XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Hamburgischen Universität
(Krankenhaus St. Georg).

Weitere Untersuchungen über das Herzschlagvolumen.

II. Mitteilung:

Berechnung der absoluten Grösse des Schlagvolumens nach der Stickstoffmethode.

Von

A. Bornstein.

In einer früheren Mitteilung[1]) hatte ich Werte für das Herzschlagvolumen des Menschen im warmen Bade im Verhältnis zu Normalwerten nach meiner Methode der indifferenten Gase angegeben; ich hatte aber schon damals[2]) ausdrücklich betont, dass es bei Innehaltung einer bestimmten, dort näher beschriebenen Versuchsanordnung möglich ist, aus den erhaltenen bei Sauerstoffatmung aus den Lungen abgeschiedenen Stickstoffmengen das Schlagvolumen auch in absoluten Zahlen zu berechnen. Leider war es mir bisher nicht möglich, die diesbezüglichen Beobachtungen und Berechnungen niederzuschreiben, da ich mich während der ganzen Kriegszeit als Truppenarzt an der Front befand. Dies Versäumnis soll im Folgenden kurz nachgeholt werden.

Die Methode beruht darauf, dass bei Sauerstoffatmung Stickstoff aus dem Blute der Lungenkapillaren in die Lungenluft diffundiert und zwar während einer bestimmten Zeit um so mehr, je mehr Blut während dieser Zeit durch die Lungenkapillaren fliesst, je grösser also das Minutenvolumen des Herzens ist. Zuntz, Markoff und Müller[3]) sowie später Krogh und Lindhard[4]) haben diese Methode modifiziert, indem sie Stickoxydul an Stelle von Stickstoff benutzten. Namentlich die Methode von Krogh und Lindhard hat trotz ihrer in die Augen springenden Vorzüge den Nachteil einer sehr grossen Korrektur. Schon aus diesem Grunde erscheint mir der weitere Ausbau der Stickstoffmethode gerechtfertigt.

Von Krogh und Lindhard wurde die Notwendigkeit, den Versuch während eines Kreislaufes anzustellen, stark in den Vordergrund gestellt. Es muss zugegeben werden, dass eine Zusammendrängung des Versuchs

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 14.

2) Ebenso in einer Mitteilung auf dem Groninger Physiologenkongresse.

3) Zeitschr. f. Balneol 1911. Nr. 14/15.

4) Krogh u. Lindhard, Skand. Arkt Bd. 27. S. 100; Lindhard, Pflüger's Arch., Krogh, Abderhalden's Handb. Bd. 8.



auf eine so kurze Zeit gewiss wünschenswert ist. Andererseits ist der Fehler, den man macht, wenn man den Versuch auf 3—4 Kreisläufe ausdehnt, nicht gar so gross, und er lässt sich jedenfalls, wie wir weiter sehen werden, durch eine recht gut begründete Korrektur ausdrücken, die in ihrer Grössenordnung weit hinter der Korrektur zurückbleibt, die Krogh und Lindhard anzubringen gezwungen sind. Dass unsere Korrektur nur klein ist, liegt in den hohen Absorptionskoeffizienten der Gase im Körperfett begründet. Diese hohen Absorptionskoeffizienten, die für Sauerstoff schon vor vielen Jahren von Exner[1]) beobachtet wurden, sind für Stickstoff von Quincke[2]) und Vernon[3]) gemessen worden. Wie die Verhältnisse für Stickoxydul liegen, ist mir nicht bekannt. Auf jeden Fall wird der Stickstoff zum grossen Teil im Fettgewebe aufgespeichert, so dass die während der 1. Minute ausgeschiedenen Stickstoffmengen nicht gar so sehr von den während der 3. und diese nur wenig von den während der 6. Minute ausgeschiedenen abweichen.

Um die Grösse der Korrektur zu bestimmen, atmete die Versuchsperson Sauerstoff aus drei Säcken hintereinander, und zwar

1. aus dem 1. Sack während 70 Sekunden, um den N aus den Lungen auszuwaschen und die Grösse der Residualluft zu bestimmen,
2. aus dem 2. Sack während der folgenden 3 Minuten, also rund während der 2.—4. Minute.
3. aus dem 3. Sack während weiterer 3 Minuten, also rund während der 5.—7. Minute.

Die Versuchsanordnung war also die gleiche wie früher (vgl. Zeitschrift f. exper. Path. Bd. 14), nur wurde anstatt mit 2 Säcken mit 3 Säcken geatmet, und dementsprechend hatte das benutzte Kalirohr Ansätze für 3 Säcke.

Die Resultate zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 1.

Datum	N-Ausscheidung pro Minute und 100 mm Hg Druckdifferenz	
	in Sack 2 ccm	in Sack 3 ccm
25. 11.	6,23	5,57
21. 12.	6,54	5,29
10. 12.	6,22	5,82
16. 11.	6,07	5,88
9. 12.	6,40	5,35
18. 11.	6,14	5,82
Mittel	6,27	5,62

Die Stickstoffausscheidung ist hierbei auf 100 mm Hg und Minute berechnet. Die Zahlen der Spalte 2 dieser Tabelle sind die gleichen,

1) Wiener Akad. Bd. 106.

2) Quincke, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 62. S. 464.

3) Vernon, Proceed. Royal. Soc. Ser. B. Vol. 79. p. 366.



die ich schon früher (Zeitschr. f. exper. Path. Bd. 14. Tabelle I. Normalversuche. Spalte 3) gegeben habe, nur sind sie hier durch 3 (das heisst durch die Zeitdauer des Versuchs) dividiert. Der sich daran sofort anschliessende Versuch mit dem 3. Sack ist damals jedoch nicht erwähnt worden. Spalte 2 gibt also die N-Ausscheidung pro Minute während der 2.—4. Minute, im Mittel also während der 3. Minute, Spalte 3 dieselbe Zahl während der 5.—7. Minute, im Mittel während der 6. Minute an.

Es ergibt sich daraus, dass die N-Ausscheidung während der 3. Minute etwa 11 pCt. grösser ist als während der 6. Minute. Extrapoliert man einfach, so würde man sagen, dass die N-Ausscheidung während der 1. Minute um $\frac{2}{3} \times 11 =$ etwa 7 pCt. grösser sein müsse als während der 3. Minute. Man würde also am Werte der 3. Minute eine Korrektur von 7 pCt. anzubringen haben. Nun macht man aber sicher durch die Extrapolation einen gewissen Fehler, der augenscheinlich aber gering ist; aus früheren Versuchen schätze ich ihn auf etwa 2 pCt. und bringe demnach an den Zahlen der Spalte 2 eine Korrektur von 7—2 = 5 pCt. an. Es ist im übrigen ziemlich gleichgültig, ob man die Korrektur von 7 pCt. oder die korrigierte Korrektur von 5 pCt. anwendet, da die Differenz durchaus innerhalb der sonstigen Fehlerquellen des Versuches liegt.

Aus früheren Versuchen[1]) ergibt sich, dass die Korrektur in der 8. Minute etwa 20 pCt. beträgt, die Korrektur wird also für die späteren Minuten grösser; sie muss demnach für die früheren Minuten kleiner gewesen sein.

Um die gemessene und korrigierte Stickstoffausscheidung in Minutenvolumen umzurechnen, ist die Kenntnis der Absorptionskoeffizienten des Blutes für Stickstoff erforderlich. Diese lassen sich aus einer Arbeit von Buckmaster und Gardner[2]) entnehmen. Aus Tabelle II dieser Autoren berechne ich 1,05 pCt. N im arteriellen Blute bei einer Alveolartension von 83,67 pCt. N; aus Tabelle IV 0,20 pCt. N bei einer Tension von 3,10 pCt. N im Mittel von 7 bzw. 9 Versuchen. Es hat also 1 ccm Blut 1,05 — 0,20 = 0,85 ccm N bei einer Spannungsdifferenz von $\frac{760-47}{100}$[3]) (83,67 — 3,10) mm Hg = 574,5 mm Hg bei der Sauerstoffatmung abgegeben. Bei 100 mm Spannungsdifferenz würden $\frac{0,85 \times 100}{574,5}$ ccm N = 0,149 ccm N aus 100 ccm Blut in die Alveolarluft abgegeben sein; es wird also bei 100 mm Spannungsdifferenz 1 ccm N aus $\frac{100}{0,149}$ = 671 ccm Blut abgegeben.

Um das Minutenvolumen in ccm zu berechnen, braucht man daher nur die korrigierten, auf 1 Minute berechneten N-Werte bei 100 mm Hg Spannungsdifferenz mit 671 zu multiplizieren.

Die Resultate zeigt folgende aus den Zahlen der Tabelle I berechnete Uebersicht.

1) Pflüger's Arch. Bd. 132. S. 307ff.

2) Journ. of Physiol. Bd. 43. S. 401.

3) Vom Barometerdruck von 760 mm sind 47 mm Wasserdampfspannung in den Lungen abzuziehen.



Tabelle 2.

Korrigierte N-Ausscheidung pro Minute ccm	Minutenvolumen ccm	Pulsfrequenz	Schlagvolumen ccm
5,92	3972	64	62
6,21	4167	60	69
5,91	3966	60	66
5,77	3872	59	66
6,08	4080	61	67
5,83	3912	67	59
Mittel	3995	61,9	65

Die grössten Schwankungen des Minutenvolumens um den Mittelwert betragen bei dieser gut geübten Versuchsperson etwa 4 pCt. des Wertes, sie werden bei weniger geeigneten Leuten etwas grösser werden, wie die Tabelle 3 zeigt. Ich habe bei jeder Versuchsperson die Mittelzahl aus 3—5 Versuchen in Spalte 2 hineingeschrieben, in Spalte 3 die Schwankungen um den Mittelwert. Sämtliche Versuchspersonen hatten schon vorher Vorversuche („blinde“ Versuche) zur Einübung gemacht, eine Person (Frl. Dr. B.) hatte eiue Anzahl Versuche am Zuntz-Geppert'schen Apparat hinter sich.

Tabelle 3.

	Minutenvolumen ccm	Schwankungen um den Mittelwert in Prozent des Wertes	Pulsfrequenz	Schlagvolumen ccm
Dr. B.	3995	4	62	65
H.	4372	7	74	59
Frl. Dr. B. .	3823	5	68	56
Frl. L. . . .	4407	7	70	63

Die grösste Fehlerquelle bei sonst einwandfreier Technik liegt offenbar darin, dass die Menge der Residualluft beim ersten und letzten Athemzug in Sack 2 durch ungleichmässiges Atmen von einander verschieden sein kann. Um diesen Fehler zu verringern, bestehen zwei Möglichkeiten:

1. Registrierung der Atembewegungen,
2. direkte Bestimmung der Residualluft am Ende des Versuchs. Bei Fortsetzung der Versuche muss dieser Punkt besonders berücksichtigt werden.

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Hamburgischen Universität
(Krankenhaus St. Georg).

Ueber Wertbestimmung von Fiebermitteln.

Von

A. Bornstein.

Eine ausgezeichnete Methode der Wertbestimmung von Fiebermitteln hat der zu früh verstorbene M. Kiliani[1]) angegeben. Er injizierte Kaninchen sterilisierte Kulturen von Bacterium coli und erhielt dadurch einen ausserordentlich gleichmässigen und lange genug andauernden Temperaturanstieg, auf dessen Höhe er das zu prüfende Antipyretikum verabfolgte. Der einzige Nachteil der Methode liegt darin, dass die Kulturen wenigstens 3—4 Wochen wachsen müssen, ehe sie benutzbar sind, so dass es einer ziemlich langen Zeit bedarf, bis das Injektionsmaterial zur Stelle ist.

Seit einigen Jahren verwende ich deswegen eine Modifikation dieser Methode, die sich mir bewährt hat. Es zeigte sich nämlich, dass das Bacterium paratyphi B ein Injektionsmaterial liefert, das ebenso geeignet ist, und das den Vorzug hat, dass die sehr schnell wachsenden Kulturen schon nach 48—72 Stunden verarbeitet werden können. Dazu kommt der Vorteil, dass dieses Bakterium ein sehr viel einheitlicheres Versuchsmaterial liefert, als das in sehr vielen Variationen existierende und daher sehr verschieden reagierende Bact. coli. Die Beschaffung der Kulturen von Paratyphus B hat ebenfalls keine Schwierigkeiten, sie sind wohl in jedem bakteriologischen Laboratorium vorrätig. Die Ausführung gestaltet sich dann folgendermassen:

Eine frisch mit Paratyphus B geimpfte Bouillon wird 2—3 Tage im Brutschrank bei 37° stehen gelassen. Die Bouillon wird dann durch ein Berkefeldfilter filtriert, der Rückstand von der Kerze abgeschabt, mit wenig Glyzerin im Achatmörser sorgfältig verrieben und eine Viertelstunde bei 100° sterilisiert. Man injiziert Kaninchen unter 1500 g Gewicht 0,2 ccm der Glyzerinsuspension + 2,0 ccm des Bouillonfiltrates subkutan; bei grösseren Kaninchen verwendet man 0,4 ccm Glyzerinsuspension + 0,4 ccm Filtrat. Nach 4—5 Stunden erhält man einen Temperaturanstieg auf etwa 41° C. Nach 4 Stunden wird durch zwei- bis dreimalige Messung in Intervallen von je $1/2$ Stunde festgestellt, dass die Temperatur gleichmässig ist, und das zu prüfende Fiebermittel verabreicht. Sinkt die Temperatur dann um mehr als 0,5°, so ist eine antipyretische Wirkung anzunehmen.

Im übrigen kann auf die Arbeit von Kiliani verwiesen werden.

1) M. Kiliani, Pharmakologische Wertbestimmung der technischen Fiebermittel. Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérapie. Bd. 20. S. 333.



XXVIII.

Zur Registrierung des Venenpulses.

Von

R. Ohm.

In seiner Arbeit: Vorhofpuls und Venenpuls beim Menschen[1]) erörtert Straub in abfälliger Kritik die von mir angegebene Venenpulsregistriermethode. Seine Beanstandungen beruhen teils auf falschen Voraussetzungen, teils sind sie unzutreffend, was mich veranlasst, darauf zurückzukommen.

Vorweg greife ich kurz die Bemerkung Straub's am Schlusse seiner Ausführungen heraus, wo es wörtlich heisst: „Seine (Ohm's) Verbesserungen bedeuten meist eine gewaltige Verschlechterung der Frank-schen Anordnungen. Wenn sich trotzdem auch mit der Ohm'schen Anordnung in manchen Fällen brauchbare, durch ihre Schönheit bestechende Kurven erhalten lassen, so ist das ein vollgültiger Beweis für die Unverwüstlichkeit der zahlreichen konstruktiven Gedanken Frank's, die in der Ohm'schen Apparatur enthalten sind."

Das heisst also: Frank's konstruktive Ideen können durch meine Verschlechterungen nicht verwüstet werden und doch lassen sich mit meiner gewaltig verschlechterten Methode Resultate von bestechender Schönheit erzielen. Straub wendet als Beweis dafür, dass Frank'sche Ideen in meiner Methodik enthalten sein sollen, eine eigenartige Logik auf. Ich habe in meiner Monographie[2]) meine Methodik so eingehend beschrieben, dass es überflüssig ist, für die Zurückweisung des Straub-schen Einfalls hier noch Worte zu verlieren. Auf einen Punkt nur sei hingewiesen, damit die geschichtliche Irreführung, die sich aus Straub's Auslassungen herleitet, nicht unberichtigt bleibe. Der der Geschichte der Sphygmophotographie Kundige weiss, dass meine Methode sich an die Versuche v. Czermak's und Bernstein's[3]) anlehnt, die mit dem direkt aufgeklebten Spiegelchen die Luftübertragung umgehen wollten, wie das die von mir ausgearbeitete Methode für den Venenpuls verwirklicht. Es erübrigt sich daran zu erinnern, dass die Verwendung eines Spiegelchens zur Pulsregistrierung längst vor Frank bekannt war, worauf dieser ja selbst in seinen Arbeiten hinweist.

Aber das ist nicht das einzige. Straub verschweigt auch die experimentellen Durchprüfungen meiner Methodik, die ich in meiner

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919. Bd. 130.

2) Venenpuls und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eigenen Methoden. Berlin 1914. Verlag von August Hirschwald.

3) v. Czermak, Wiener Sitzungsber. 1863. Bd. 44. II. Abt. S. 438. — Bernstein, Sphygmophotographische Versuche. Fortschr. d. Med. 1890. Bd. 1.



Monographie (S. 8—12 und 69—73) genau beschrieben habe. Wenn ich bei diesen Prüfungen fand, dass bei einer gewissen, ganz umschriebenen, etwa punktförmigen Belastung der Jugularis (die übrigens ganz nach Wunsch unter die dort angegebenen Werte reduziert werden kann) die gleiche Kurve gewonnen wird, wie ceteris paribus bei einer Mehrbelastung um einen bestimmten Betrag — und das ist in einer grossen Anzahl von Fällen durchgeprüft —, so ist das praktisch eine wichtigere, von jedem leicht nachzuprüfende Feststellung, als eine theoretische Berechnung. Aus dieser Feststellung geht hervor, dass den Berechnungen Straub's über die Rückwirkung des Auflagedrucks bei meinem Verfahren bzw. durch Trägheitskräfte offenbar Voraussetzungen zu Grunde liegen, die beim Venenpuls nicht zutreffen. Aus jenen experimentellen Prüfungen lässt sich die praktische Brauchbarkeit der Methode leicht ermessen. Sie zeigen, dass die Straub'schen Einwände eben nur theoretisch sind und praktisch absolut nicht in Betracht kommen. Das aber ist die Hauptsache.

Es werden bei Beurteilung meiner Methode im Allgemeinen zwei Dinge miteinander verwechselt. Man vergleicht die auf Grund einer mathematischen Durchrechnung konstruierte Frank'sche Kapsel mit meinem Venenpulszeichner. Dieser Vergleich ist nicht angängig. Es muss vielmehr mein mit der Venenwand starr verbundenes Zeichenorgan verglichen werden mit den beim Luftübertragungssystem gebräuchlichen Abnahmevorrichtungen des Pulses, wie Trichter und dergleichen, die der Vene mehr oder weniger stark aufgedrückt werden; wie auch das direkt aufgeklebte Spiegelchen v. Czermak's und Bernstein's dem pulsabnehmenden Teil eines Transmissionssystems entspricht. Dass das Spiegelchen dabei gleichzeitig zeichnet, ist ebenso wie bei meinem Verfahren der grosse Vorteil. Jeder mit den Dingen einigermassen Vertraute wird zugeben, dass bei diesem Vergleich meine Methode ganz erhebliche Vorteile aufweist gegenüber den bei der Luftübertragung gebräuchlichen Belastungen der Vene. Diese Belastung kann bei meiner Methode äusserst minimal sein und durch Wiegen genau festgestellt werden. Sie ändert sich nicht bei den Pulsschwankungen, weil das Stäbchenende des einarmigen — nicht „nach Straub" zweiarmigen — Hebels der Vene fest aufliegt und den Pulsschwankungen spielend folgt. Dass so die Kaliberschwankungen der Jugularis als Ausdruck ihrer Füllungen und Entleerungen, an denen Stauungszustände im Herzen erkannt werden können, getreu zur Verzeichnung kommen, geht aus dem Vergleich mit den klinischen Symptomen einschlägiger Fälle klar hervor, und ist kürzlich auch an der Hand von Sektionsbefunden erwiesen [vgl. die veröffentlichten Beispiele![1])]. Mit der Methode gelingt es auch noch am sichersten den

1) a) Ein Fall von Mitralinsuffizienz mit guter im Venenpuls erkennbarer Funktion der rechten Kammer. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 13. b) Ein Fall von Mitralklappenfehler bei asthenischem Herzen mit im Venenpuls nachweisbarer Schwäche der rechten Kammer. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 42. c) Ein Fall von Endocarditis ulcerosa maligna mit im Venenpuls erkennbarer und durch die Autopsie bestätigter hochgradiger Stauung der rechten Kammer. Zeitschr. f. klin. Med. 88. Bd. H. 1 u. 2.



Venenpuls isoliert abzunehmen, weil das Organ an einer sehr kleinen umschriebenen Stelle der Vene angreift.

Die Abnehmevorrichtungen beim Lufttransmissionssystem verhalten sich ungleich ungünstiger. Die Vene wird mehr oder weniger gedrückt. Der Grad der Belastung ist unkontrollierbar. Es besteht keine Sicherheit für einen gleichmässig innigen Kontakt mit der Wand der pulsierenden Vene, weil die Abnehmer wegen ihrer Schwere nicht an der Vene selbst, sondern ausserhalb gestützt sind. Angenommen z. B., es wird zur Abnahme des Venenpulses eine mit elastischer Membrane versehene Geberkapsel verwendet, so wird im Zustande grösster Ausdehnung des Jugularvenenrohrs die Membrane durchgebogen, also stark gespannt sein, was eine kräftigere Rückwirkung auf den Veneninhalt haben muss, als wenn beim Kollabieren der Vene die Membrane weniger gespannt ist bzw. sich in der Spannungsmittellage befindet. Immerhin gestatten die mit einer elastischen Haut versehenen Geberkapseln wenigstens noch den Venenpuls isoliert zu verzeichnen, durch die Möglichkeit der Herstellung einer festen Verbindung zwischen Membrane und der Haut über der Vene, was bei den offenen Kapseln keineswegs zutrifft. Hier muss vielmehr alles, was unter dem Kapselraum pulsiert, in diesen hineingelangen; die Beimischung arterieller Pulsationen ist deshalb besonders bedenklich. Ist schon aus diesem Grunde die von Straub verwendete Geberkapsel kein Vorteil, so ist andererseits das durch Anmodellierung bewerkstelligte feste Anliegen einer Platte aus Stents Masse an das Venengebiet rings um den Kapselraum herum durchaus nicht gleichgültig. Es werden hier von vornherein abnorme Verhältnisse geschaffen.

Anstatt der sonst von ihm bevorzugten theoretischen Berechnungen erklärt Straub zwar hier kurz, dass ein Druck auf die Vene nicht stattfindet. Aber das beweist natürlich nicht viel. Man kann vielmehr ohne jede theoretische Berechnung in diesem Falle sicher annehmen, dass eine erhebliche Beengung des Venengebietes stattfindet, die nicht ohne Rückwirkung auf die Stelle der Jugularis bleiben kann, von der aus der Puls verzeichnet wird. In der Tat macht die beigefügte Venenpulskurve Straub's keineswegs den Eindruck einer guten Volumkurve, wie wir sie nach den in den letzten Jahren veröffentlichten Pulsformen kennen. Man kann die Anordnung Straub's gewiss nicht als eine Verbesserung bezeichnen.

Die Zahl der bisher eingelaufenen Manuskripte ist sehr gross, die Veröffentlichung, besonders langer und an Abbildungen reicher Arbeiten, wird durch drucktechnische Schwierigkeiten verlangsamt, so dass die Redaktion die Herren Autoren bittet, diesem Umstande Rechnung zu tragen. Die Veröffentlichung kurzer Arbeiten (ohne Abbildungen) kann in dem jeweils im Druck befindlichen Heft gewährleistet werden.





Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




v.20
1919
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23676

